

**Diplomarbeit**

**Der Zusammenhang von Depressionen und  
dermatologischen Erkrankungen**

eingereicht von

**Johannes Simon Zimmermann**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin**

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. rer. nat. Dr. med. univ. Andreas Baranyi**

**Univ.-Prof. Dr. med. Dr. scient. med MSc. Hans-Bernd Rothenhäusler**

Graz, am 26.08.2019

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 26.08.2019*

*Johannes Zimmermann eh*

## **Vorwort**

*Und lebt erst das Gemüt auf, so erstehn  
Auch die zuvor erstorbenen Organe  
Aus dumpfem Grab und regen sich aufs neu'*

- William Shakespeare, Heinrich V

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung der Diplomarbeit unterstützt haben.

Für die tolle Betreuung und die hilfreichen Anregungen bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich bei meinem Betreuer, Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag.rer.nat. Dr.med. univ. Andreas Baranyi, bedanken.

Besonderer Dank gebührt meinen Eltern, meiner Schwester Julia und meiner Freundin Hannah, die mir während dieser Arbeit hilfsbereit zur Seite standen und an mich geglaubt haben.

# Zusammenfassung

**Einleitung:** In dieser Übersichtsarbeit wird der aktuelle Forschungsstand zum Zusammenhang von Depressionen und Hautkrankheiten dargestellt.

In der Arbeit wird zuerst ein Überblick über Depression gegeben, danach der Zusammenhang von Depression und Hautkrankheiten anhand aktueller Studien erörtert und anschließend auch auf die Bedeutung des Zusammenhangs für die Therapie eingegangen.

**Methoden:** Eine ausführliche Pubmed basierte Literaturrecherche wurde unter Einbeziehung der wichtigsten Originalarbeiten und Fachliteratur der letzten 15 Jahre betrieben.

**Ergebnisse:** Die Prävalenz für Depressionen scheint bei Menschen mit Hauterkrankungen signifikant erhöht zu sein. Für die in dieser Übersichtsarbeit einbezogenen Hautkrankheiten Psoriasis, atopische Dermatitis, Urtikaria, Alopecia areata, Akne und Vitiligo ergeben sich in den Studien sehr unterschiedliche Prävalenzwerte für Depressionen. Auch die Studien zu den einzelnen Hautkrankheiten zeigen eine große Variabilität der Prävalenzwerte. Gewisse in der Psychiatrie verwendete Medikamente können unerwünschte dermatologische Nebenwirkungen auslösen. In der Dermatologie verwendete Medikamente können umgekehrt Nebenwirkungen auf die Psyche haben.

**Diskussion:** Viele Studien zeigen einen engen Zusammenhang zwischen Depressionen und Hautkrankheiten. Es sind weitere Studien im Gebiet der Psychodermatologie notwendig, um zu beantworten welche dermatologischen Patientinnen und Patienten in erster Linie von psychischen Folgeerkrankungen, wie zum Beispiel Depressionen, betroffen sind. Die Zusammenarbeit zwischen Dermatologinnen/Dermatologen, Psychiaterinnen/Psychiatern und Psychologinnen/Psychologen könnte für viele dermatologische Patientinnen und Patienten von Vorteil sein. Um gut vergleichbare Prävalenzwerte für Depression unter Patientinnen und Patienten mit Hautkrankheiten zu erhalten sind weitere Studien nötig.

## Abstract

**Introduction:** This review presents the current state of research on the relationship between depression and skin diseases.

The paper first gives an overview of depression, then discusses the connection between depression and skin diseases on the basis of current studies, and then examines the significance of the connection for therapy.

**Methods:** An extensive Pubmed-based literature search was conducted, including the most important original works and specialist literature of the last 15 years.

**Results:** The prevalence of depression seems to be significantly increased in people with skin diseases. For the skin diseases psoriasis, atopic dermatitis, urticaria, alopecia areata, acne and vitiligo included in this review, very different prevalence values for depression were found in the studies. The studies on the individual skin diseases also show a high variability of the prevalence values. Certain drugs used in psychiatry may trigger undesirable dermatological side effects. Drugs used in dermatology can have side effects on the psyche.

**Discussion:** Many studies show a close connection between depression and skin diseases. Further studies in the field of psychodermatology are necessary in order to answer which dermatological patients are primarily affected by psychological secondary diseases such as depression. The cooperation between dermatologists, psychiatrists and psychologists could be advantageous for many dermatological patients. In order to obtain well comparable prevalence values for depression among patients with skin diseases further studies are necessary.

# Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	2
Danksagungen .....	3
Zusammenfassung.....	4
Abstract.....	5
Inhaltsverzeichnis.....	6
Glossar und Abkürzungen .....	8
Abbildungsverzeichnis.....	9
Tabellenverzeichnis.....	10
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>12</b>
1.1 <i>Definition und Klassifikation der Depression</i> .....	15
1.1.1 Begriff der Depression .....	15
1.1.2 Klassifikation .....	15
1.1.3 Symptomatik .....	17
1.1.4 Klinische Subtypen .....	17
1.2 <i>Epidemiologie der Depression</i> .....	18
1.2.1 Bedeutung der Depression als Volkskrankheit .....	18
1.2.2 Prävalenz.....	19
1.2.3 Geschlechtsverteilung.....	20
1.2.4 Altersunterschiede.....	20
1.2.5 Morbidität und Mortalität .....	20
1.3 <i>Ätiologie der Depression</i> .....	21
1.3.1 Das biopsychosoziale Krankheitsmodell .....	21
1.3.2 Genetik.....	22
1.3.3 Neurobiologische Erkenntnisse .....	23
1.3.4 Zirkadiane Rhythmik .....	26
1.3.5 Persönlichkeitsfaktoren und Depression.....	26
1.3.6 Psychologische Erklärungsmodelle.....	27
1.3.7 Evolutionshypothese.....	28
<b>2 Der Zusammenhang von Depression und Hauterkrankungen.....</b>	<b>28</b>
2.1 <i>Der Zusammenhang von Hautkrankheiten und Depression</i> .....	30
2.1.1 Die Prävalenz von Depression unter dermatologischen Patienten .....	30
2.1.2 Der Einfluss von Hauterkrankungen auf die Psyche .....	30
2.1.3 Die Rolle der Zytokine bei Hautkrankheiten und Depression .....	31
2.2 <i>Vergleiche von Studienergebnissen zu spezifischen Hauterkrankungen</i> .....	32
2.2.1 Psoriasis.....	32
2.2.2 Psoriasis und Zytokine .....	38
2.2.3 Atopische Dermatitis .....	38
2.2.4 Auswirkung von psychologischem Stress auf die Barrierefunktion der Haut .....	42
2.2.5 Urtikaria .....	43
2.2.6 Alopecia areata .....	45
2.2.7 Zytokindysregulation bei Alopecia areata .....	47
2.2.8 Vitiligo .....	47
2.2.9 Akne .....	50
2.2.10 Weitere mit Depression assoziierte Hauterkrankungen.....	52

2.3	<i>Weitere mit Depression assoziierte somatische Erkrankungen.....</i>	53
<b>3</b>	<b>Bedeutung des Zusammenhangs für die Therapie .....</b>	<b>55</b>
3.1	<i>Medikamentöse Therapie .....</i>	55
3.1.1	Therapie der Depression.....	55
3.1.2	Therapie von Hauterkrankungen.....	57
3.2	<i>Nicht-medikamentöse Therapie.....</i>	58
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>60</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>65</b>

## Glossar und Abkürzungen

AA	Alopecia areata
AD	Atopische Dermatitis
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depression Scale
CI	Konfidenzintervall
CRH	Corticotropin-releasing-Hormone
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases
MAOI	Monoaminoxidase-Inhibitor
MMPI-2	Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2
n	Anzahl
NF- $\kappa$ B	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzwert
PHQ	Patient Health Questionnaire
RR	Relatives Risiko
SCID-I	The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor
TCA	Trizyklische Antidepressiva
WHO	World Health Organization
vs	Versus
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Multifaktorielle Pathogenese der Depression nach Brakemeier et al.

(2008)

Abbildung 2: Durch Stress ausgelöste molekulare Prozesse nach Maletic et al.

(2007)

Abbildung 3: Einflussfaktoren der Depression auf das kardiovaskuläre System

nach Huffman et al. (2013)

## Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Klassifikation psychodermatologischer Krankheitsbilder nach Jafferany et al. (2007)
- Tabelle 2: Diagnostische Einteilung affektiver Störung nach ICD-10 und diagnostische Einteilung der affektiven Störung nach DSM-5
- Tabelle 3: Studien zur Prävalenz von Depression unter Psoriasis Patientinnen und Patienten
- Tabelle 4: Das Risiko von Psoriasis Patientinnen und Patienten an Depression zu erkranken
- Tabelle 5: Studien zur Prävalenz von Depression unter Neurodermitis Patientinnen und Patienten
- Tabelle 6: Studien zur Prävalenz von Depression unter Urtikaria Patientinnen und Patienten
- Tabelle 7: Studien zur Prävalenz von Depression unter Patientinnen und Patienten mit Alopecia areata
- Tabelle 8: Studien zur Prävalenz von Depression unter Vitiligo Patientinnen und Patienten
- Tabelle 9: Studien zur Prävalenz von Depression unter Akne Patientinnen und Patienten
- Tabelle 10: In der Psychiatrie verwendete Medikamente, die dermatologische Nebenwirkungen aufweisen können nach Kotara et al. (2014)
- Tabelle 11: Psychische Nebenwirkungen von Medikamenten, die zur Behandlung von dermatologischen Erkrankungen eingesetzt werden nach Kotara et al. (2014)

# 1 Einleitung

Psychosomatische Medizin ist ein interdisziplinärer Zweig der Medizin. Die Psychosomatik beschäftigt sich mit den Auswirkungen, die psychische und soziale Einflussfaktoren auf Prozesse im Körper haben. Die Psychodermatologie ist ein Teilgebiet der Psychosomatik und beschäftigt sich mit der Interaktion zwischen Haut und Psyche. (1)

Die Haut ist für die Kommunikation mit der Umwelt ein essentielles Organ. Sie wird durch ein dichtes Netzwerk an Nerven innerviert. Sensorische afferente Fasern sind für die Oberflächensensibilität zuständig, efferente autonome Fasern sind für vaso- und pilomotorische Aktivität und ekkrine und apokrine Drüsenfunktion verantwortlich. (2)

Psyche und Soma sind naturwissenschaftlich erklärbar verbunden und verschaltet. Immunsystem, neuroendokrines System und die Haut interagieren miteinander. Durch entzündliche Hauterkrankungen oder psychische Erkrankungen kann es zu Störungen der physiologischen Interaktionen kommen. (3)

Die Verbindung von Psyche und Haut ist im Alltag ständig präsent und beobachtbar und wird auch in der Sprache ausgedrückt. Die blasse Gesichtshaut bei sympathikotoner Anspannung beziehungsweise Vasokonstriktion, das heißt Gesichtsrötung, bei Scham oder Verlegenheit. Angst und Schrecken sind oft mit einem Schweißausbruch verbunden, in stark emotional aufgeladenen Situationen stehen die „Haare zu Berge“, oder es ist schlichtweg „haarsträubend“. So bilden sich psychische Befindlichkeiten in den Hautanhangsgebilden ab.

Zwischen Haut und Nervensystem gibt es einen embryologischen Zusammenhang. Beide stammen aus dem Ektoderm. Außerdem werden sie durch die gleichen Hormone und Neurotransmitter beeinflusst. (4)

Minimale Veränderungen der Haut können große Auswirkungen auf das Selbstbild, das sich eine Person von ihrem Körper macht, haben. (2)

Der Zusammenhang zwischen Depression und dermatologischen Erkrankungen ist in das Themengebiet der Psychodermatologie einzuordnen. (5)

Koo et al. (2003) haben eine Klassifikation Psychodermatologischer Krankheiten entwickelt. (6)

Hautkrankheiten, die unter *psychophysiologische Störungen* einzuordnen sind, werden durch psychische Faktoren ausgelöst oder die psychischen Faktoren beeinflussen den Krankheitsverlauf.

Bei *psychischen Störungen mit Hautsymptomatik* ist keine Grunderkrankung der Haut festzustellen. Die Hautläsionen fügt sich die Patientin/der Patient selber zu oder sie entstehen durch das infolge seiner psychischen Erkrankung bedingte Verhalten.

Unter *Dermatologische Erkrankungen mit psychischer Symptomatik* werden die Patientinnen und Patienten zusammengefasst, die in Folge ihrer Hauterkrankung psychische Probleme entwickeln. Die Hauterkrankungen in dieser Gruppe werden oft als entstellend empfunden und von der Gesellschaft stigmatisiert. (5)

In dieser Arbeit wird zuerst ein Überblick über Depression gegeben. Danach wird der Zusammenhang von Depression und Hautkrankheiten anhand aktueller Studien erörtert. Anschließend wird auf die Bedeutung des Zusammenhangs für die Therapie eingegangen.

Es wurde eine ausführliche Pubmed basierte Literaturrecherche unter Einbeziehung der wichtigsten Originalarbeiten und Fachliteratur der letzten 15 Jahre betrieben. Die Arbeit wurde unter Nutzung von Online-Ressourcen der Medizinischen Universität Graz verfasst. Darüber hinaus wurden Fach- und Lehrbücher als Quelle herangezogen. Es soll ein Überblick über den aktuellen Forschungsstand zum Thema Depressionen im Zusammenhang mit Hautkrankheiten vermittelt werden.

In der nachfolgenden Tabelle 1 werden den drei Klassifikationen psychodermatologischer Krankheiten einige Krankheiten zugeordnet.

**Tabelle 1:** Klassifikation Psychodermatologischer Krankheitsbilder nach Jafferany et al. (2007) (3)

<b>Psychophysiologische Störungen</b>	<b>Psychiatrische Störungen mit Hautsymptomatik</b>	<b>Dermatologische Erkrankungen mit häufiger Psychischer Symptomatik</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Psoriasis</li> <li>- Atopische Dermatitis</li> <li>- Acne excoriée</li> <li>- Hyperhidrose</li> <li>- Urtikaria</li> <li>- Herpes simplex Virus Infektion</li> <li>- Seborrhoische Dermatitis</li> <li>- Aphthose</li> <li>- Rosazea</li> <li>- Pruritus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dermatitis artefacta</li> <li>- Dermatozoenwahn</li> <li>- Trichotillomanie</li> <li>- Essstörungen</li> <li>- Psychogener Pruritus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alopecia areata</li> <li>- Vitiligo</li> <li>- Generalisierte Psoriasis</li> <li>- Chronische Ekzeme</li> <li>- Ichthyosen</li> <li>- Rhinophym</li> <li>- Neurofibrome</li> <li>- Albinismus</li> </ul>

## **1.1 Definition und Klassifikation der Depression**

### **1.1.1 Begriff der Depression**

Die Depression gehört zu den affektiven Störungen. Diese sind durch eine krankhafte Veränderung der Stimmung charakterisiert.

Die Hauptsymptome der Depression sind:

- Depressive, gedrückte Stimmung;
- Interessenverlust und Freudlosigkeit;
- Verminderung des Antriebs, Aktivitätseinschränkung.

Beachtet man die Nebensymptome, zeigen Depressionen ein sehr heterogenes Krankheitsbild. (7, 8)

### **1.1.2 Klassifikation**

Affektive Störungen können nach der International Classification of Diseases (ICD) und nach dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) klassifiziert werden. (8)

Die aktuelle ICD-10 wird von der World Health Organization (WHO), das DSM-5 von der American Psychiatric Association (APA) herausgegeben.

In der ICD-10 und dem DSM-5 unterscheidet man verschiedene Formen depressiver Störungen. Basierend auf den spezifischen Symptomen, dem Schweregrad, der Dauer der Erkrankungsphasen und dem Krankheitsverlauf, können die verschiedenen Subtypen eingeordnet werden. Es wird zwischen unipolaren und bipolaren Erkrankungen unterschieden. Unipolare Störungen sind dadurch charakterisiert, dass ausschließlich depressive Episoden auftreten.

Bipolare Erkrankungen zeigen manische und depressive Krankheitsphasen. (7)

In der nachfolgenden Tabelle 2 sind die ICD-10 und die DSM-5 Klassifikationen der affektiven Störung gegenübergestellt.

**Tabelle 2:** Diagnostische Einteilung affektiver Störung nach ICD-10 und diagnostische Einteilung der affektiven Störung nach DSM-5 (7)

ICD-10	DSM-5
<b>Manische Episode (F30)</b> - Hypomanie (F30.0) - Manie ohne psychotische Symptome (F30.1) - Manie mit psychotischen Symptomen (F30.2)	
<b>Bipolare affektive Störung (F31)</b> Unterteilung nach - Episode (depressiv/manisch/gemischt) - Schweregrad - Verlauf	<b>Bipolare Störungen (F31, F34)</b> - Bipolar-I-Störung - Bipolar-II-Störung - zylothyme Störung - substanz-/medikamenteninduzierte bipolare Störung - bipolare und verwandte Störung aufgrund eines anderen medizinischen Krankheitsfaktors
<b>Depressive Episode (F32)</b> Unterteilung nach Schweregrad ± psychotische Symptome ± somatische Symptome	<b>Major Depression</b> Unterteilung in einzelne und rezidivierende Episode, nach Schweregrad und Verlauf
<b>Rezidivierende depressive Störung (F33)</b>	
<b>Anhaltende affektive Störung (F34)</b> - Zylothymia (F34.0) - Dysthymia (F34.1)	- Persistierende depressive Störung
<b>Andere affektive Störungen (F38)</b>	- prämenstruelle dysphorische Störung - substanz-/medikamenteninduzierte depressive Störung - depressive Störung aufgrund eines anderen medizinischen Krankheitsfaktors

Früher wurden Depressionen in drei Gruppen eingeteilt: psychogene, endogene und somatogene Depression. Traditionell wurden depressive Erkrankungen nach ihrer Ursache eingeteilt, heute beruft man sich auf eine deskriptive Einteilung. (9)

### 1.1.3 Symptomatik

Die drei diagnostischen Hauptsymptome der depressiven Episode nach der ICD-10 sind die gedrückte depressive Stimmung und Freudlosigkeit, der Interessenverlust und die erhöhte Ermüdbarkeit oder Verminderung des Antriebs. Die Nebensymptome sind psychomotorische Hemmung/ Agitiertheit, verminderte Konzentration, vermindertes Selbstwertgefühl, Schuldgefühle und Gefühle der Wertlosigkeit, negativ-pessimistische Zukunftsperspektiven, suizidale Gedanken/ Handlungen, Schlafstörungen und reduzierter Appetit.

Die Symptomatik muss mindestens 2 Wochen lang bestehen. (8, 10)

Zur diagnostischen Sicherung einer Major Depression müssen laut DSM-5 mindestens 5 der folgenden Symptome über mindestens 2 Wochen bestehen: depressive Stimmung, Verlust des Interesses oder der Freude an fast allen Aktivitäten, Störung des Appetits oder ungewollte Gewichtszu- und abnahme, Insomnie oder Hypersomnie, psychomotorische Veränderung, Müdigkeit oder Energieverlust, Gefühle der Wertlosigkeit oder Schuld, Konzentrationsschwierigkeiten oder Entscheidungsschwierigkeiten, sowie Gedanken an Suizid oder Tod. Die Symptome müssen den Patientinnen und Patienten im Alltag beeinträchtigen und dürfen nicht die Folge eines Substanzmittelabusus oder einer anderen somatischen Krankheit sein. (7)

### 1.1.4 Klinische Subtypen

Es gibt mehrere spezifische Untertypen der Depression. Die Subtypen weisen verschiedene charakteristische Merkmale auf. Sie können nach Schweregrad, Symptomatik oder Krankheitsbeginn eingeteilt werden. Die Unterscheidung kann klinische Folgen für das weitere therapeutische Vorgehen haben. (8)

Depressionen können in verschiedene Schweregrade eingeteilt werden. Es wird „zwischen *leichter depressiver Episode* (mindestens 2 Hauptsymptome und 2 Zusatzsymptome), *mittelgradiger depressiver Episode* (mindestens 2 Hauptsymptome und 3 bis 4 Zusatzsymptome) und *schwerer depressiver Episode* (3 Hauptsymptome und 4 oder mehr Zusatzsymptome)“ (9) unterschieden. Zusätzlich können das Auftreten einer psychotischen Symptomatik oder ein

somatisches Syndrom Einfluss auf die Beurteilung des Schweregrades nehmen.  
(9)

Syndromatologische Depressionsformen:

Bei der *larvierten Depression* dominieren somatische Beschwerden das Krankheitsbild. Betroffene Patientinnen und Patienten präsentieren multiple körperliche Leiden, die von einer Depression begleitet sind.

Die *psychotische Depression* ist charakterisiert durch Halluzinationen, Wahnideen, gelegentlich durch psychomotorische Hemmung oder einen depressiven Stupor, die zusätzlich zur depressiven Symptomatik auftreten. Alltägliche Aktivitäten werden durch die psychischen Beschwerden stark beeinträchtigt.

Bei der *atypischen Depression* sind die Symptome teilweise gegenteilig der typischen Depressionssymptomatik. Die Betroffenen leiden unter Hypersomnie, Hyperphagie, Gewichtszunahme, Überempfindlichkeit auf Kritik, sowie Schweregefühl der Extremitäten. (7)

Die *Saisonale Depression* beginnt typischerweise im Herbst oder Winter. Unbehandelt remittiert sie im darauffolgenden Frühling oder Sommer. Es wird vermutet, dass die verminderte Lichtexposition in den Monaten mit kürzeren Tagen Prozesse im Körper auslöst, die zur Entstehung dieser Depressionsform führen. Die *Postpartale Depression* ist eine relativ häufig auftretende Form, die bei Müttern nach der Geburt im Wochenbett auftreten kann. (11)

Musil et al. zeigten in ihrer im Jahr 2018 veröffentlichten Studie, dass es zu Überschneidungen verschiedener Subtypen von Depressionen kommen kann.  
(12)

## **1.2 Epidemiologie der Depression**

### **1.2.1 Bedeutung der Depression als Volkskrankheit**

Die WHO nimmt an, dass circa 322 Millionen Menschen auf der Welt an Depression leiden. Die Zahl ist zwischen 2005 und 2015 um 18% gestiegen. (13)  
Weltweit zählt die Depression zu den fünf häufigsten Krankheiten, die sowohl mit einer erhöhten Sterblichkeit als auch mit einem hohen Grad an Behinderung und

chronischer psychosozialer Beeinträchtigung einhergehen. Die Bedeutung der Depression wird bis zum Jahr 2030 noch weiter zunehmen. Nach den Berechnungen der WHO wird die Depression vor den Herzerkrankungen in den Industrienationen dann diejenige Erkrankung mit dem größten Bedarf an Finanzmitteln sein. (14)

### **1.2.2 Prävalenz**

Depressionen zählen zu den häufigsten psychischen Störungen. In der „Global Burden of Disease Study“ der WHO (2017) wurde die Summe der Lebensjahre, die insgesamt aufgrund unterschiedlicher Erkrankungen in der Weltbevölkerung verloren gehen, abgeschätzt. Hier machte das Spektrum depressiver Erkrankungen einen großen Anteil aus. (13)

Für die meisten Länder gibt es keine Informationen über die Prävalenz von depressiven Erkrankungen. Die verfügbaren Studien deuten jedoch auf eine große Variabilität der Prävalenzraten hin. (15)

Die Depressionslebenszeitprävalenzen, also der Anteil der Mitglieder einer Population, bei denen irgendwann im Leben Depressionen auftreten, wurde global in verschiedenen Ländern untersucht. Die Lebenszeitprävalenzen für Depressionen reichten von 1,5% in Taiwan bis 21% in Frankreich. (15, 16)

Ergebnisse der in Deutschland durchgeführten DEGS1 (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011) zeigen, dass die Lebenszeitprävalenz einer diagnostizierten Depression bei 11,6 Prozent liegt. Die 12-Monats Prävalenz einer unipolaren Depression liegt in Deutschland bei 7,7 Prozent. (17, 18)

Eine aktuelle, groß angelegte Studie zur Prävalenz von psychischen Erkrankungen in Österreich wurde bisher nicht veröffentlicht. (19)

Die großen Unterschiede der erhobenen Prävalenzen können vermutlich durch eine Kombination verschiedener Faktoren erklärt werden. Einerseits durch genetische und umweltbedingte Einflüsse, andererseits durch Messfehler, die durch kulturelle Unterschiede und die psychometrischen Verfahren zustande kommen. (20)

### **1.2.3 Geschlechtsverteilung**

Affektive Störungen sind bei Frauen deutlich häufiger als bei Männern zu beobachten. Die Prävalenz liegt bei Frauen Studien zufolge fast doppelt so hoch wie bei Männern. (21, 22)

Dieses Bild zeigt sich in klinischen Stichproben, sowie in Stichproben der Normalbevölkerung und ist unabhängig von Beurteilungsmethoden, Diagnoseverfahren und dem Ort der Datenerhebung. Dieser Unterschied zwischen Männern und Frauen scheint aus dem Zusammenspiel von biologischen, psychologischen und sozialen Faktoren zu entstehen. (22)

### **1.2.4 Altersunterschiede**

Depressionen können sich von der frühen Kindheit bis hin ins hohe Erwachsenenalter das erste Mal manifestieren.

Länderübergreifenden Studien zufolge liegt der Altersgipfel für den ersten Ausbruch der Erkrankung im jungen Erwachsenenalter bei den Mitte 20-Jährigen. (15, 23)

Im höheren Alter sinkt die Prävalenz von Depressionen. Das könnte man darauf zurückführen, dass Menschen in fortgeschrittenem Alter andere Vorgehensweisen entwickeln mit ihrer Lebenssituation umzugehen als Jüngere. (24)

Laut Kessler et al. (2010) scheinen ältere Menschen häufig andere Bewältigungsstrategien zu entwickeln als junge Menschen. Sie versuchen eher sich anzupassen als ihre Situation zu ändern und vermeiden belastende Situationen, was einen positiven emotionalen Effekt haben könnte. (24)

### **1.2.5 Morbidität und Mortalität**

Depressionen sind laut verschiedener Studien mit einem erhöhten Auftreten von chronischen Erkrankungen wie zum Beispiel Krebs, Arthritis, Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen verbunden. Depressionen können der Auslöser

gewisser Erkrankungen sein, umgekehrt kann das Auftreten einer chronischen, somatischen Krankheit aber auch die depressive Symptomatik verstärken. (25)  
Depressive Erkrankungen haben auch eine erhöhte Mortalität zur Folge. Zum einen durch eine erhöhte Suizidrate, zum anderen durch das häufigere Auftreten zusätzlicher somatischer Erkrankungen. (26)

## **1.3 Ätiologie der Depression**

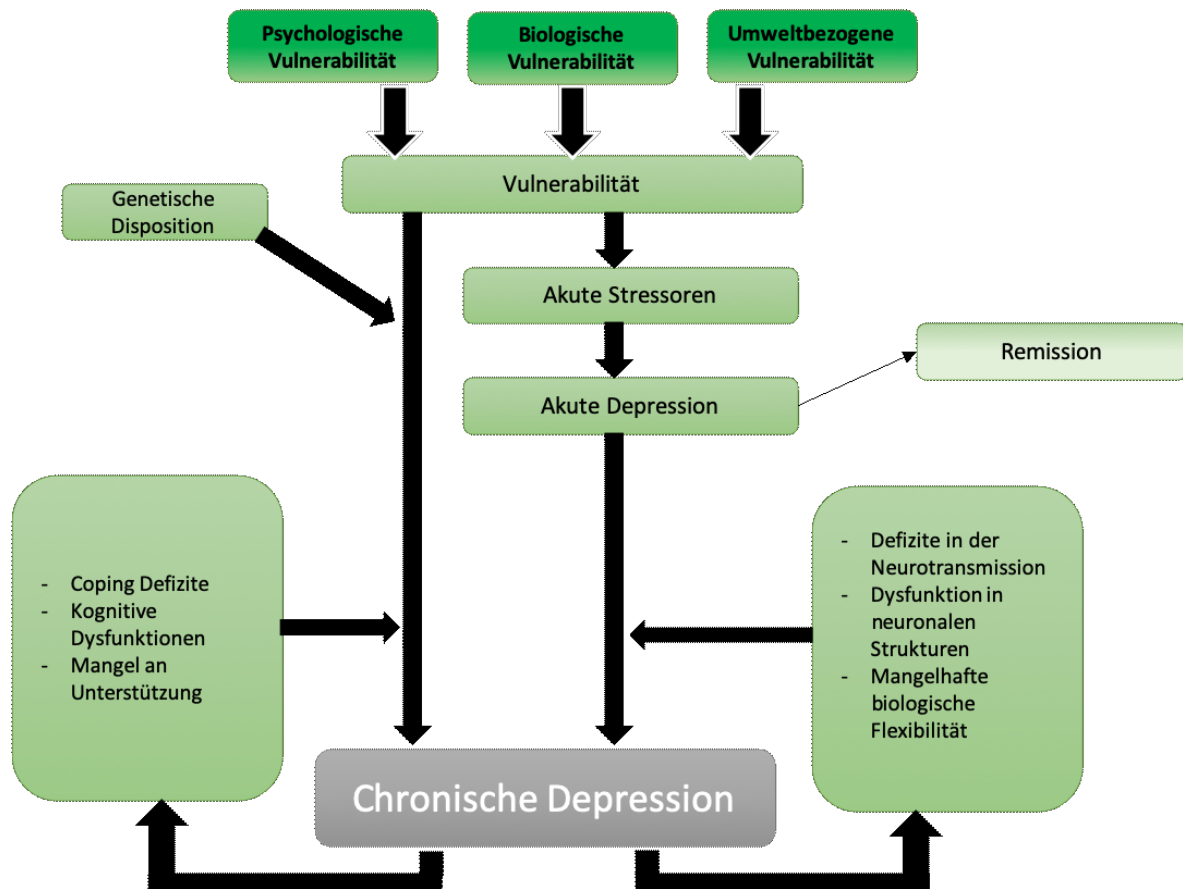
### **1.3.1 Das biopsychosoziale Krankheitsmodell**

Das biopsychosoziale Modell wurde 1977 vom amerikanischen Psychiater George L. Engel vorgestellt. Es ist ein Modell des ganzheitlichen Krankheitsverständnis, in dem das Zusammenspiel aus biologischen, psychologischen und sozialen Einflussfaktoren den Zustand eines Menschen dynamisch beeinflussen. (27)  
Eine wichtige Folgerung aus dem biopsychosozialen Krankheitsmodell ist, „dass jedes Ereignis oder jeder Prozess, der an der Ätiologie, der Pathogenese, der symptomatischen Manifestation und der Behandlung von Störungen beteiligt ist, folgerichtig nicht entweder biologisch oder psychologisch ist, sondern sowohl biologisch als auch psychologisch.“ (28)

Es gibt derzeit keine Erkenntnisse zu einer monokausalen Ätiologie von Depressionen. Die Vielfalt, in der sich depressive Erkrankungen präsentieren können, lässt auch darauf schließen, dass verschiedene Faktoren zum Ausbruch der Erkrankung führen. (7)

In der nachfolgenden Abbildung 1 sind verschiedene Faktoren, die die Entstehung einer chronischen Depression beeinflussen können, dargestellt.

**Abbildung 1:** Multifaktorielle Pathogenese der Depression nach Brakemeier et al. (2008) (29)



### 1.3.2 Genetik

In einer Metaanalyse verglichen Sullivan et al. (2000) Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien, um herauszufinden ob Depressionen familiär gehäuft vorkommen. Die fünf untersuchten, groß angelegte Familienstudien zeigten eine familiäre Häufung von Depressionen. Um zu überprüfen, ob genetische Faktoren hauptverantwortlich für die familiäre Agglomeration sind, wurden Adoptions- und Zwillingsstudien herangezogen.

Insgesamt kamen sie zu dem Ergebnis, dass die Depression eine familiär gehäuft auftretende Erkrankung ist und der familiäre Zusammenhang größtenteils auf genetische Faktoren zurückzuführen sein dürfte. (30)

In einer Studie in den USA wurden die Nachkommen von depressiven Patientinnen und Patienten über 30 Jahre begleitet. Im Vergleich zu den

Testpersonen mit gesunden Eltern hatten die Kinder der an Depression leidenden Eltern ein dreifach erhöhtes Risiko auch Depressionen zu entwickeln. (31)

Im Jahr 2018 wurde eine genomweite Assoziationsstudie zur Erforschung genetischer Risikofaktoren für Depression veröffentlicht. (32)

Für die Studie schlossen sich über 200 Wissenschaftler weltweit im Psychiatric Genomic Consortium zusammen. Es wurden Daten von 135.458 Betroffenen und 344.901 Kontrollpersonen ausgewertet. Die Forscher identifizierten 44 Genloci mit einer statistisch signifikanten Assoziation zu Depressionen.

Die Schlussfolgerung der Studie ist, dass jeder Mensch genetische Risikofaktoren für depressive Erkrankungen besitzt. Je stärker diese ausgeprägt sind, desto größer ist auch die Anfälligkeit zu erkranken. (32)

### **1.3.3 Neurobiologische Erkenntnisse**

Strukturelle Veränderungen des Gehirns werden durch Bildgebung und post mortem Untersuchungen festgestellt. Bei depressiven Patientinnen und Patienten wurden vermehrt Abweichungen der Volumina limbischer, kortikaler und zerebellärer Strukturen gefunden. (33, 34)

Es gibt einen Zusammenhang zwischen depressiven Erkrankungen und einer Dysbalance des Neurotransmitterhaushalts im Gehirn. Neurochemische Prozesse führen zu erhöhten oder erniedrigten Werten. Unter den untersuchten Neurotransmittern scheinen Serotonin, Dopamin und Noradrenalin von Bedeutung zu sein. (34)

Die Überaktivität der Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse nimmt eine wichtige Rolle für die Pathogenese depressiver Störungen ein. Chronischer Stress und Depressionen haben Auswirkungen auf molekulare Prozesse im Körper. Stress führt zur Freisetzung von CRH, Glukokortikoiden und proinflammatorischen Zytokinen und einer Überaktivität des Sympathikus. (35)

Bei Depressionen kommt es durch die Dysregulation von Neurotransmittern zu einer Beeinträchtigung der Rückkopplungsschleifen der Stressachse. Diese Rückkopplungsschleifen sind eigentlich dazu da, die Stressreaktion zu kontrollieren. Durch die Störung der Rückkopplung entfällt eine Hemmung der Stressreaktion. (35)

Die Freisetzung von Zytokinen scheint zu einer Interaktion mit Neurotransmittern zu führen und die Sensitivität zentraler Kortikoidrezeptoren zu senken. (35)

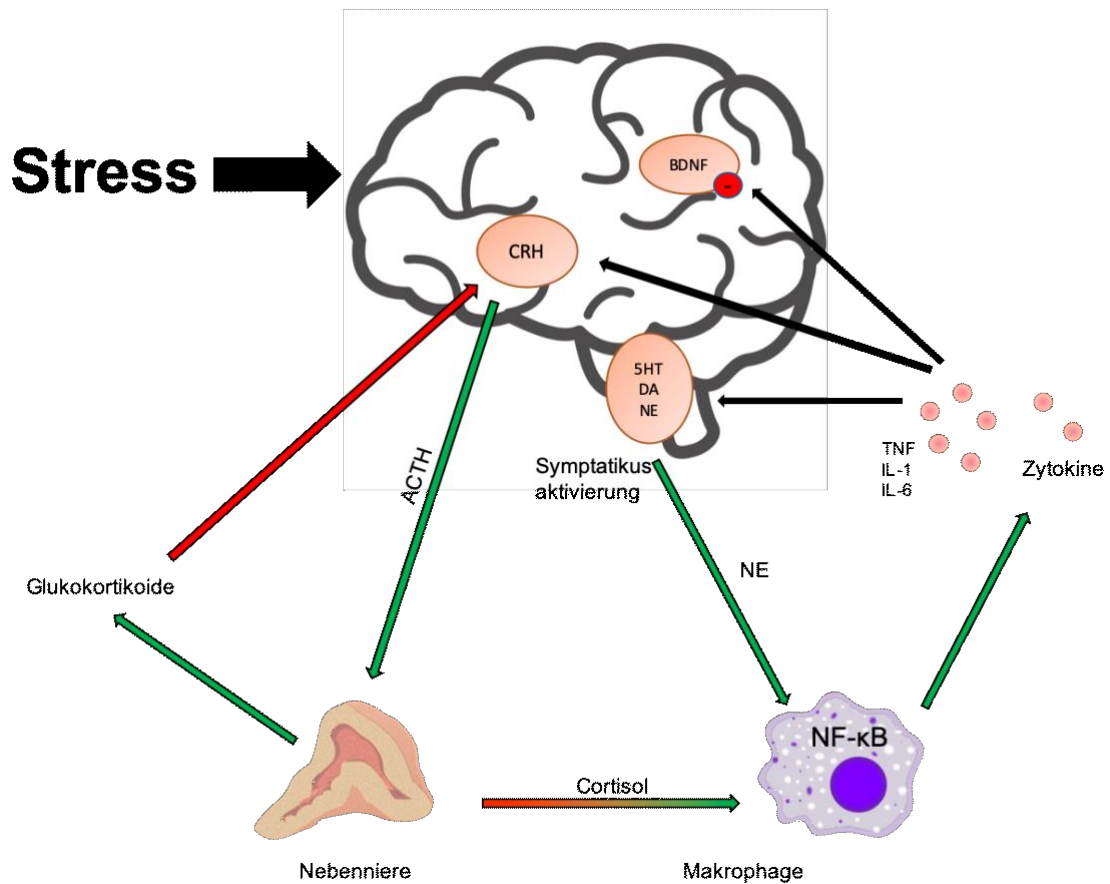
Außerdem wurden Zusammenhänge zwischen Stress und der Entgleisung des Brain-derived neurotrophic factor -Spiegels nachgewiesen. BDNF ist ein Wachstumsfaktor, der auf Neuronen wirkt. Er nimmt an der Regulation der Plastizität, des Wachstums, der Instandhaltung und der Apoptose von Zellen im Nervensystem teil. Veränderte BDNF-Werte könnten sich durch eine Störung von strukturellen und funktionellen Prozessen im Gehirn negativ auf den Verlauf einer depressiven Erkrankung auswirken. (35)

Die Abbildung 2 zeigt die durch Stress aktivierte Freisetzung von Zytokinen und ihre Wirkung auf das zentrale Nervensystem.

Psychischer Stress bewirkt die Aktivierung des Sympathikus. Dadurch kommt es zu einer Ausschüttung von Katecholaminen. Noradrenalin wird freigesetzt und wirkt aktivierend auf den Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B in Makrophagen, einem wichtigen Signalmolekül der Entzündungskaskade. Dadurch werden Zytokine ausgeschüttet, die Einfluss auf den Neurotransmitterhaushalt, den BDNF-Spiegel und den CRH-Spiegel haben. (36)

Die durch Stress und Zytokine bewirkte Freisetzung von CRH hat die Ausschüttung von Cortisol in der Nebenniere zur Folge. Cortisol hat eine hemmende Wirkung auf NF- $\kappa$ B. Durch chronischen Stress und den Einfluss von Zytokinen auf die Funktion der Glukokortikoidrezeptoren wird die hemmende Wirkung von Cortisol auf NF- $\kappa$ B gemindert. (36)

**Abbildung 2:** Durch Stress ausgelöste molekulare Prozesse nach Raison et al. (2006) (37)



CRH= Corticotropin-releasing hormon; BDNF= Brain-derived neurotrophic factor; 5HT= Serotonin; DA= Dopamin; NE= Noradrenalin; ACTH= Adrenocorticotropes Hormon; NF-κB= nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

Es scheint ein Zusammenhang zwischen peripheren Zytokinkonzentrationen und Gehirnfunktion, Wohlbefinden und Wahrnehmung zu bestehen. Die Zytokine wirken, indem sie die Blut-Hirn-Schranke passieren oder indirekt über afferente Bahnen auf das Gehirn. Das könnte eine Erklärung dafür sein, dass durch Interferontherapien Depressionen ausgelöst werden können oder Menschen, die an einer Autoimmunkrankheit leiden, eher an Depression erkranken. (38)

### **1.3.4 Zirkadiane Rhythmik**

Zu häufigen Symptomen depressiver Erkrankungen gehören Störungen des zirkadianen Rhythmus, Schlafstörungen und tageszeitliche Stimmungsschwankungen. (7)

Viele depressive Patientinnen und Patienten zeigen jedoch eine gleichbleibende Tagesrhythmik ihrer Symptome. Betroffene haben in den frühen Morgenstunden ein emotionales Tief. (39)

Faktoren, die den biologischen Rhythmus des Menschen beeinflussen, können bei Depressiven nachweislich gestört sein. Zu diesen Einflüssen gehören eine erhöhte Körperkerntemperatur, Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse und eine gestörte Sekretionsrhythmik von Thyroidea-stimulierendem Hormon (TSH) und Melatonin. (40)

Dass der Schlaf-Wach-Rhythmus eine Rolle bei depressiven Erkrankungen zu spielen scheint, wird auch durch die antidepressive Wirkung der Schlafentzugstherapie deutlich. (41)

### **1.3.5 Persönlichkeitsfaktoren und Depression**

Das Fünf-Faktoren-Modell ist ein Modell aus der Persönlichkeitspsychologie. Das Modell geht davon aus, dass sich die menschliche Persönlichkeit in fünf Grundmerkmale einteilen lässt: Offenheit, Gewissenhaftigkeit, Neurotizismus, Extraversion und Verträglichkeit. (42)

Klein et al. (2011) kamen in ihrem im Jahr 2011 veröffentlichtem Review zu dem Schluss, dass es mäßige bis große Assoziationen zwischen Depressionen und erhöhtem Neurotizismus, niedriger Extraversion und Gewissenhaftigkeit gibt. Die meisten Persönlichkeitsmerkmale, die in einem Zusammenhang mit Depressionen stehen, hängen auch mit anderen psychologischen Erkrankungen zusammen. (43)

### 1.3.6 Psychologische Erklärungsmodelle

Im Nachfolgenden werden einige psychologische Theorien vorgestellt, die versuchen die Entstehung von Depressionen zu erklären.

Im *psychoanalytischen Modell* zur Entstehung von Depression wird davon ausgegangen, dass eine frühkindliche Fehlentwicklung der auslösende Faktor der Erkrankung ist. Durch die Fehlentwicklung wird über psychodynamische Prozesse eine Verletzbarkeit des Selbstwertgefühls ausgelöst. Dies hat zur Folge, dass der/die an Depression Erkrankte versucht, kompensatorisch ausgeprägte Abhängigkeitsbeziehungen herzustellen. Die Bezugsperson wird durch das verminderte Selbstwertgefühl unentbehrlich. Wenn es zu einem Zerwürfnis in der Beziehung kommt, kann sozialer Rückzug und Depression die Folge sein. (29)

Ein weiteres, moderneres Modell zur Ätiologie depressiver Erkrankungen in der Psychoanalytik ist das *Dispositionmodell*. Es postuliert, dass durch das erfolglose Abhängigkeitsverlangen reaktive Wut entsteht. Der/Die Betroffene reagiert seine Aggressionen nicht gegen die Umwelt, sondern gegen sich selbst ab. Dadurch entsteht die spezifische depressive Symptomatik mit Selbsthass, der bis zum Suizid führen kann. (29)

Das *kognitive Modell* von Beck besagt, dass Depressionen durch kognitive Störungen ausgelöst werden. Die Störung äußert sich in ausgeprägten negativen Gedanken über sich selbst, andere und die Zukunft. Die entwickelten Denkschemata laufen unbewusst automatisch ab. Durch die entstandenen, verfestigten Denkmuster setzt ein zirkulärer Feedbackmechanismus ein. Sie werden durch traumatische und negative Erfahrungen ausgelöst und danach verfestigt, reaktiviert und aufrechterhalten. (29, 44, 45)

Ein Beispiel für ein lerntheoretisches Erklärungsmodell ist das *Verstärker-Verlust Modell* von Lewinsohn (1974). (46) Danach sind Menschen bestrebt positive Erfahrungen wieder zu erleben und negative Erfahrungen zu vermeiden. Eine geringe positive Verstärkung, gleichzusetzen mit fehlenden angenehmen und überwiegend negativen Erfahrungen, führt zu depressivem Verhalten und hält es aufrecht. Durch depressives Verhalten werden Aktivitäten reduziert, die als positive Verstärker wirken könnten. Außerdem wird der/dem Depressiven kurzfristig mehr Zuwendung zuteil. Durch den dadurch entstehenden sekundären Krankheitsgewinn verfestigt sich seine Verhaltensweise. Langfristig kommt es

jedoch eher zu einer Vermeidungshaltung der Sozialpartner und Sozialpartnerinnen, sodass eine negative Verstärkung die Folge ist. (29, 47)

### **1.3.7 Evolutionshypothese**

Es gibt Theorien zur Depressionsgenese, die von einem evolutionsbiologischen Ursprung ausgehen. Depressives Verhalten soll einen Selektionsvorteil in der Menschheitsgeschichte gehabt haben. Im Tierreich wurden vermehrt Verhaltensmuster beobachtet, die dem menschlichen depressiven Verhalten sehr ähnlich sind. Einerseits könnten soziale Vorteile in einer Gruppe von Individuen eine Rolle spielen. Zum anderen gehen Beck et al. (2016) von einer Überlebensstrategie aus, die das Ziel hat, Energie einzusparen. Durch eine negative Erfahrung, zum Beispiel dem Verlust eines lebensbestimmenden Faktors, verfällt der Mensch in einen „Energiesparmodus“, der von typischer depressiver Symptomatik geprägt ist. Diese Verhaltensweise könnte die Überlebenschancen unserer Vorfahren erhöht haben. In der heutigen Gesellschaft hat sie allerdings keine Vorteile mehr. (44)

## **2 Der Zusammenhang von Depression und Hauterkrankungen**

Wie sich der Zusammenhang zwischen depressiven Störungen und dermatologischer Erkrankungen darstellt, welche Befunde und Studien zu diesem Zusammenhang existieren, soll in der hier ausgeführt werden.

Im Nachfolgenden werden zuerst Studienergebnisse zur Assoziation von Hauterkrankungen und depressiven Erkrankungen im Allgemeinen präsentiert. Danach wird auf den Zusammenhang einzelner spezifischer Hauterkrankungen mit Depression eingegangen.

Es gibt verschiedene psychometrische Verfahren zur Erfassung von Depression. Diese werden immer wieder in Studien zur Diagnose verwendet. Für das bessere

Verständnis werden die häufig verwendeten psychometrischen Instrumente hier beschrieben:

Die *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)* ist eine Selbstberichtsskala, mit der depressive Symptome sowie Angstsymptome beurteilt werden können. Der Fragebogen besteht aus 14 Fragen mit vierstufigen Antwortmöglichkeiten. Jeweils 7 der abwechselnd angeordneten Fragen beziehen sich auf Angstsymptome und auf Depression. (48)

Der *Patient Health Questionnaire (PHQ-9)* ist ein Fragebogen zur Erfassung von Depression. Er umfasst neun Fragen. Jede dieser Fragen ist einem der neun DSM-4-Kriterien für die Diagnose Major Depression zuzuordnen. (49)

Das *Beck Depression Inventory (BDI)* ist ein Fragebogen zur Beurteilung des Schweregrades einer Depression. Es können Jugendliche ab 13 Jahren und Erwachsene bis 80 Jahre beurteilt werden. Der Fragebogen besteht aus 21 Fragen mit jeweils 4 Antwortmöglichkeiten. Es kann ein Wert zwischen 0 und 63 erzielt werden, aus dem dann der Schweregrad abgeleitet wird. Das BDI wurde 1961 von Beck et al. (50) veröffentlicht und bereits mehrere Male überarbeitet. (51)

Mit der *Hamilton Skala (HAM-D)* wird der Schweregrad einer Depression beurteilt. Die Beurteilung erfolgt vom Untersucher/von der Untersucherin und wird nicht selbst durchgeführt wie bei den zuletzt aufgeführten Verfahren. Es gibt verschiedene Versionen der HAM-D, die eine unterschiedliche Anzahl an Beurteilungskategorien enthalten. Die Originalversion von Hamilton et al. (1960) enthält 17 Items. Diese Version besteht aus 17 Beurteilungskategorien, die jeweils auf einer 3 bis 5 stufigen Skala beurteilt werden. (52, 53)

## **2.1 Der Zusammenhang von Hautkrankheiten und Depression**

### **2.1.1 Die Prävalenz von Depression unter dermatologischen Patienten**

Dalgard et al. (2015) werteten in ihrer internationalen Querschnittstudie Daten von insgesamt 4.994 Patientinnen und Patienten aus 13 verschiedenen europäischen Ländern aus. Zur Evaluation der Depression wurde die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) verwendet. Unter den dermatologischen Patientinnen und Patienten wurde bei 10,1% (OR 2,40, 95% CI, 1,67 – 3,47,  $p < 0,001$ ) eine Depression gefunden. Im Gegensatz dazu konnte in der gesunden Kontrollgruppe nur bei 4,3% eine Depression erhoben werden.

Angststörungen wurden bei 17,2% der Probandinnen und Probanden mit Hauterkrankung festgestellt (Kontrollgruppe 11,1%; OR 2,18; 95% CI 1,68 – 2,82;  $p < 0,001$ ) und Suizidgefährdung bei 12,7% (Kontrollgruppe 8,3%; OR 1,94; 95% CI 1,33 – 2,82;  $p < 0,001$ ). (54)

In einer israelischen Studie versuchten Cohen et al. (2005) die Prävalenz von Depressionen bei dermatologischen Patientinnen und Patienten mit dem Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) zu ermitteln. 9,6% der Patientinnen und Patienten mit Hautkrankheiten litten an einer Major Depression. Depression war signifikant mit der Ausprägung der Symptomatik der verschiedenen Dermatosen assoziiert. (55)

### **2.1.2 Der Einfluss von Hauterkrankungen auf die Psyche**

Pruritus (Juckreiz) ist ein Symptom zahlreicher dermatologischer Krankheitsbilder wie zum Beispiel dem atopischen Ekzem, Urtikaria oder Psoriasis. Die unangenehme Empfindung der Haut löst häufig Kratzen als Reaktion aus. Der Kratzreflex kann zu einer weiteren Verschlechterung der Symptomatik führen. (56) Bei Patientinnen und Patienten mit Pruritus scheint eine Depression vermehrt aufzutreten. In einer britischen Studie wurde dieser Zusammenhang überprüft. Bei Patientinnen und Patienten mit idiopathischem generalisiertem Pruritus war eine depressive Symptomatik signifikant wahrscheinlicher als bei den Probandinnen und Probanden der Kontrollgruppe. (57)

Remröd et al. (2015) untersuchten die Stärke des Juckreizes bei Psoriasis Patientinnen und Patienten im Zusammenhang mit ihrer psychischen Komorbidität. Patientinnen und Patienten mit starkem Pruritus zeigten signifikant höhere Werte im Beck-Depression-Inventory, sowie für Angststörungen, als Patientinnen und Patienten mit leicht ausgeprägtem Juckreiz. (58)

Chronische Dermatosen können einen negativen Einfluss auf das Selbstwertgefühl der betroffenen Patientinnen und Patienten haben. Die Haut ist ein frei sichtbares Organ. Dadurch sind Erkrankungen oft auch für das Umfeld der Patientinnen und Patienten wahrnehmbar. Die Ästhetik der Haut kann durch Krankheiten verloren gehen. (56)

Es ist möglich, dass sich Hauterkrankungen negativ auf das Selbstbewusstsein und die Einschätzung der eigenen Attraktivität auswirken. Die Patientinnen und Patienten fühlen sich nicht wohl mit Intimität und Nähe. Dadurch kann eine Vermeidungshaltung gegenüber intimen Situationen und eine Verschlechterung des sexuellen Wohlbefindens entstehen. (59)

In Italien wurde eine Studie durchgeführt, in der die psychische Komorbidität von 2.579 dermatologischen Patientinnen und Patienten mittels 12-item General Health Questionnaire (GHQ-12) untersucht wurde. Jeder vierter Patientin/Jedem vierten Patienten mit Hauterkrankung wurde eine psychische Erkrankung zugeordnet. (60)

### **2.1.3 Die Rolle der Zytokine bei Hautkrankheiten und Depression**

Viele dermatologische Erkrankungen weisen einen Defekt in der Hautbarriere auf. Aufgrund der Läsionen produzieren Hautzellen Zytokine und es kommt zu einer Migration von Immunzellen. Dadurch kann eine abnorme Zytokinzusammensetzung entstehen. (61)

Es gibt verschiedene Studien, die darauf hinweisen, dass Menschen mit Depression eine erhöhte Konzentration von proinflammatorischen Zytokinen im Blut sowie im Liquor aufweisen. (62)

Bei entzündlichen Hauterkrankungen kommt es lokal zu einer erhöhten Zytokinausschüttung. Diese Entzündungsmediatoren können durch die Blut-Hirn-Schranke in das zentrale Nervensystem wandern und dort eine Reaktion hervorrufen. (63)

Ein Hinweis darauf, dass Zytokine eine Rolle bei der Pathophysiogenese einer Depression spielen, ist die durch Interferontherapie induzierte Depression. Depression ist einer der häufigsten Gründe für die Unterbrechung einer Interferontherapie. (64)

Zytokine scheinen Einfluss auf den Neurotransmitterhaushalt zu haben. Ein Beispiel dafür ist, dass erhöhte Konzentrationen von TNF- $\alpha$  durch eine Aktivierung des Enzyms Indoleamin-2,3-dioxygenase einen Abbau von Tryptophan, einer Vorstufe von Serotonin, bewirkt. Es wurde beobachtet, dass die Aktivierung des Enzyms im Tierversuch depressive Verhaltensmuster auslöst. (63, 65)

Die Überaktivität der Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse nimmt eine wichtige Rolle für die Pathogenese depressiver Störungen ein. (35)

Eine Studie zeigte, dass CRH die Freisetzung von Zytokinen in Keratinozyten der Haut stimuliert. (66)

## ***2.2 Vergleiche von Studienergebnissen zu spezifischen Hauterkrankungen***

In diesem Abschnitt wurden Studien zu häufigen Hautkrankheiten ausgewählt, die beim Studium der Literatur oft in Zusammenhang mit einer psychischen Komorbidität gebracht wurden.

### **2.2.1 Psoriasis**

Psoriasis ist eine häufige exanthematische Hautkrankheit, die sich durch charakteristische Schuppenherde präsentiert. Das Erscheinungsbild der Dermatose ist sehr heterogen. Die Prävalenz von Psoriasis beträgt in der kaukasischen Bevölkerung etwa 1,5 - 2,5%. In der Asiatischen und Afro-

Amerikanischen Bevölkerung ist die Prävalenz niedriger. Die Erkrankung tritt familiär gehäuft auf. Die Ätiologie und Pathogenese sind noch nicht vollständig geklärt. Es scheinen eine Dysfunktion der Keratinozyten, sowie eine Störung des Immunsystems zu den auslösenden Faktoren zu gehören. Die Erkrankung hat eine deutliche negative Auswirkung auf die Lebensqualität und ist mit zahlreichen anderen Krankheiten, wie zum Beispiel Übergewicht, Hypertonie oder Diabetes mellitus, assoziiert. Erkrankte können zusätzlich zu den Hautsymptomen auch unter der Stigmatisierung ihrer Krankheit durch ihr Umfeld leiden. (56)

Cohen et al. (2016) werteten in ihrer US-Amerikanischen Studie die öffentlich einsehbaren Daten des „National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2012“ aus. Insgesamt wurden 12.382 US-Bürgerinnen und Bürger befragt. Von ihnen litten 351 Menschen an Psoriasis. Um eine Major Depression zu diagnostizieren wurde das Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) verwendet. Das Risiko an Depression zu leiden war für Psoriasis Patientinnen und Patienten erhöht.

Psoriasis war im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant mit Major Depression assoziiert (16,5% vs. 8,9%;  $p < 0,001$ ). Das errechnete Risiko war nach Anpassung der Odds Ratio an Geschlecht, Alter, Rasse, BMI, körperliche Aktivität, Rauchen, Alkoholkonsum, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Diabetes mellitus etwa 2,1-fach (OR 2.09; 95% CI 1,41 - 3,11;  $p < 0,001$ ) erhöht. Die Prävalenz einer Major Depression unterschied sich nicht signifikant bei Patientinnen und Patienten mit milder Psoriasis im Vergleich zu einer schweren Psoriasis (18,4% vs. 23,1%;  $p = 0,59$ ). (67)

In der bereits erwähnten Studie von Dalgard et al. (2015) wurde auch der Zusammenhang zwischen Psoriasis und Depressionen untersucht. In der Gruppe der Psoriasis-Erkrankten wurde bei 13,8% (OR 3,02, 95% CI 1,86 - 4,90) eine Depression diagnostiziert. (54)

Modalsli et al. (2017) verknüpften Daten der dritten Nord-Trondelag Health Study (HUNT3), der Norwegian Prescription Database (NorPD) und Statistics Norway, um den Zusammenhang von Depression und Psoriasis in der Bevölkerung zu erforschen. Unter den 37.833 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer

identifizierten sie 2.246 Psoriasis Fälle. Depressive Symptomatik wurde mit dem HADS diagnostiziert. Die Prävalenz depressiver Symptome war unter Psoriasis Patientinnen und Patienten mit 11% etwas höher als unter der Kontrollgruppe (9%). Im angepassten Modell war die Odds Ratio zwischen Psoriasis und Depression 1,12 (95% CI 0,97 – 1,28). Bei schweren Krankheitsverläufen von Schuppenflechte war das Risiko einer Depression um das etwa 1,5-fache erhöht (OR 1,47; 95% CI 1,00 – 2,17). (68)

In einer brasilianische Fall-Kontroll-Studie wurden die Komorbiditäten von 350 Psoriasis Patientinnen und Patienten und 347 Kontrollpersonen untersucht. Das Vorhandensein einer depressiven Erkrankung wurde durch die Begutachtung der Krankheitsgeschichte und der Medikation der Teilnehmerinnen und Teilnehmer erhoben. Bei der Gruppe mit Schuppenflechte war die Wahrscheinlichkeit doppelt so hoch (OR 2,1; 95% CI 1,4 - 3,2) in der Krankheitsgeschichte eine Depression aufzuweisen. (69)

Feldman et al. (2015) veröffentlichen eine retrospektive Studie, in der sie die wirtschaftlichen Kosten und die Komorbidität von Psoriasis Patientinnen und Patienten untersuchten. Es wurden Daten von 5.492 Personen mit mittel bis schwer ausgeprägter Psoriasis und es wurde die gleiche Anzahl an Kontrollpersonen ausgewertet. Diese Informationen wurden einer Datenbank von privat versicherten Personen in den USA entnommen. 9,1% der Psoriasis Patientinnen und Patienten hatten eine diagnostizierte Depression, während nur 5,4% der Kontrollpersonen Depression aufwiesen (OR 1,7; CI 1,4 - 2,0). (70)

Schmitt et al. (2010) nahmen Informationen aus der Datenbank der Gesetzlichen Krankenkassen aus Sachsen in Deutschland um die Assoziationen zwischen Psoriasis, psychiatrischer und kardiovaskulärer Morbidität zu analysieren. 3.147 Psoriasis Patientinnen und Patienten wurden die gleiche Anzahl an Kontrollpersonen zugeordnet.

Eine psychiatrische Krankheit wurde diagnostiziert, wenn der passende ICD-Code mindestens zweimal vermerkt war. Die Autorinnen und Autoren der Fall-Kontroll-Studie kamen zu dem Schluss, dass Depression und Psoriasis in einem Zusammenhang stehen (OR 1,49; CI 1,20 - 1,86). (71)

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der beschriebenen Studien systematisch aufgelistet.

**Tabelle 3:** Studien zur Prävalenz von Depression unter Psoriasis Patientinnen und Patienten

<b>Quelle</b>	<b>Messinstrument für Depression</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten</b>	<b>Prävalenz der Depression</b>	<b>Land</b>
Cohen et al. (2016) (67)	PHQ-9	PSO (n = 351) K (n = 12.031)	PSO 16,5% K 8,9%	USA
Dalgard et al. (2015) (54)	HADS	PSO (n = 84) K (n = 1.359)	PSO 13,8% K 4,3%	13 EU-Staaten
Modalsli et al. (2017) (68)	HADS	PSO (n = 2.246) K (n = 35.587)	PSO 11% K 9%	Dänemark
Menegon et al. (2014) (69)	Patientengeschichte	PSO (n = 350) K (n = 347)	PSO 32% K 19,4%	Brasilien
Feldman et al. (2015) (70)	ICD	PSO (n = 5.492) K (n = 5.492)	PSO 9,1% K 5,4%	USA
Schmitt et al. (2010) (71)	ICD	PSO (n = 3.147) K (n = 3.147)	PSO 7,7% K 5,0%	Deutschland

PSO= Psoriasis; K= Kontrolle

Die Prävalenzwerte sind sehr unterschiedlich. Unter Psoriasis Patientinnen und Patienten sind sie konstant höher als unter den Patientinnen und Patienten, die nicht an Schuppenflechte leiden.

Zwischen 1987 und 2002 gesammelte Daten von elektronischen Krankenakten aus der „General Practice Research Database“ wurden für eine Kohorten Studie in Großbritannien verwendet. 146.998 Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter Psoriasis und 766.950 Kontrollpatientinnen und Kontrollpatienten wurden in die Analysen miteinbezogen. Die Hazard Ratio (HR) eine Depression zu entwickeln war bei den Psoriasis Patientinnen und Patienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen nach Anpassungsmaßnahmen 1,39 (95% CI 1,37 – 1,41). Schwere Krankheitsverläufe hatten eine größere HR als leichte (HR 1,72; 95% CI, 1,57 – 1,88 vs. HR 1,38; 95% CI, 1,35 – 1,40). (72)

In einer prospektiven Kohorten Studie ermittelten Dommasch et al. (2015) das Risiko von Psoriasis Patientinnen an einer Depression zu erkranken. Dazu wurden 50.750 Krankenschwestern von der „Nurses´ Health Study“, die im Anfangsjahr 2000 nicht an Depression litten, in die Studie inkludiert. Im Jahr 2008 wurden die Teilnehmerinnen erneut befragt. Depression wurde durch Befragung nach klinischen Diagnosen und regelmäßiger Einnahme von Antidepressiva diagnostiziert. Die untersuchten Frauen mit Psoriasis hatten ein erhöhtes relatives Risiko an Depression zu erkranken (RR 1,29; 95% CI 1,10 - 1,52). (73)

Tsai et al. (2011) analysierten die Komorbidität von Psoriasis in der taiwanesischen Bevölkerung. Zur Ermittlung der Begleiterkrankungen von Psoriasis Patientinnen und Patienten wurde die Taiwan National Health Insurance Datenbank verwendet. Es wurden 51.800 Psoriasis Fälle via ICD-9-CM Diagnose ermittelt und in zwei Gruppen eingeteilt. 9.063 Patienten, die mittel bis schwer an Schuppenflechte erkrankt sind und 42.737 Patientinnen und Patienten, die einen milden Erkrankungsverlauf haben. Ihnen wurden jeweils viermal so viele Kontrollpersonen gegenübergestellt. Insgesamt gab es eine Assoziation zwischen Psoriasis und Depressionen. Die Menschen, die an Psoriasis litten, hatten ein

erhöhtes relatives Risiko an einer Depression zu erkranken (RR 1,50; 95% CI 1,39 - 1,61). (74)

In folgender Tabelle sind die Ergebnisse der beschriebenen Studien systematisch aufgelistet.

**Tabelle 4:** Das Risiko von Psoriasis Patientinnen und Patienten an Depression zu Erkranken

Quelle	Zeitraum	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Risiko	Land
Kurd et al. (2010) (72)	2001 - 2011	n = 146.998	HR 1,39	Vereinigtes Königreich
Tsai et al. (2011) (74)	1995 - 2008	n = 51.800	RR 1,50	Taiwan
Dommasch et al. (2015) (73)	1987 - 2002	n = 935 Frauen	RR 1,29	USA

HR= Hazard Ratio; RR= relatives Risiko

In allen drei Studien war das Risiko für die Psoriasis Patientinnen und Patienten höher eine Depression zu entwickeln als für die Kontrollpopulationen.

In einer landesweiten dänischen Kohorten Studie wurde das Neuauftreten von Depression bei Psoriasis Patientinnen und Patienten zwischen den Jahren 2001 und 2011 untersucht. Unter den etwa 5 Millionen Teilnehmern litten 35.001 Personen an einer leichten und 7.510 Personen an einer schweren Form von Psoriasis. Um depressiv Erkrankte in der Kohorte zu identifizieren wurden erstmalige antidepressive Therapie, sowie Krankenhausaufenthalte aufgrund von Depression analysiert. Die Inzidenzraten pro 1.000 Personenjahre wurden berechnet. Für die Kontrollpopulation, leichte und schwere Psoriasis gab es 20,0 (95% CI 19,9 - 20,0), 23,9 (95% CI 23,1 - 24,7) und 31,6 (95% CI 29,5 - 33,8) Fälle pro 1.000 Personenjahre. Nach der Anpassung an Alter, Geschlecht,

Einbeziehungsjahr und Komorbiditäten waren die Incidence Rate Ratios (IRRs) nur für schwere Psoriasis in der Altersgruppe unter 50 Jahren signifikant. Jensen et al. (2016) kamen zu dem Schluss, dass das Neuauftreten von Depression nicht durch Psoriasis, sondern durch andere Faktoren erklärt werden kann. Nur Jüngere, die an einer schweren Form der Schuppenflechte leiden, haben ein erhöhtes Risiko an einer Depression zu erkranken. (75)

### **2.2.2 Psoriasis und Zytokine**

Ist der Zusammenhang zwischen Psoriasis und Depression auf die negative psychologische Auswirkung durch die Hauterscheinungen zurückzuführen oder gibt es einen pathophysiologischen Prozess, der eine Rolle spielt?

Es gibt Vermutungen, dass Psoriasis nicht nur aufgrund der Hauteffloreszenzen zu Depression führen kann. Depressive Erkrankungen und Psoriasis könnten durch immunologische und neurochemische Prozesse verursacht sein. In einem Review von Tohid et al. (2016) wurden 88 Studien ausgewertet, um zu untersuchen, ob es einen immunologischen Zusammenhang zwischen Psoriasis und Depression gibt. Erhöhte Zytokinkonzentrationen und Entzündungsmarker, die bei depressiven Patientinnen und Patienten gefunden wurden, werden auch bei Psoriasis Patientinnen und Patienten freigesetzt. Es besteht die Möglichkeit, dass sich die beiden Krankheiten eine gemeinsame Pathogenese haben. Warum nicht alle depressiven Patienten Patientinnen und Psoriasis entwickeln und umgekehrt kann noch nicht erklärt werden. (1)

Bei Depression und Psoriasis wurde außerdem eine Sekretionsstörung des Schlafhormons Melatonin beobachtet. Diese Dysregulation könnte zur Entstehung der beiden Krankheiten beitragen. (76)

### **2.2.3 Atopische Dermatitis**

Das atopische Ekzem, auch atopische Dermatitis, Neurodermitis oder endogenes Ekzem, ist eine häufige, chronische Ekzemform. In entwickelten Ländern liegt die Prävalenz derzeit bei Kindern bei 10-20%, von den Erwachsenen sind 5-10% betroffen. Normalerweise kommt es in den ersten 6 Lebensjahren zum ersten Mal

zu einer Manifestation der Krankheit. Bei etwa 60% bessert sich die Symptomatik bis zur Pubertät erheblich. Nach aktuellen Erkenntnissen spielen eine epidermale Barriestörung und eine immunologische Dysregulation bei der Ätiopathogenese des atopischen Ekzems eine entscheidende Rolle. Die Erkrankung tritt familiär gehäuft und häufig in Kombination mit anderen atopischen Krankheiten wie Asthma oder allergischer Rhinitis auf. Die Hornschicht der Haut ist bei Betroffenen durch Dehydratation, durch verminderten Zusammenhalt der Hornzellen, durch veränderten pH-Wert und durch Veränderungen der mikrobiellen Besiedelung gekennzeichnet. Dadurch kann eine Dermatitis mit geröteter, trockener Haut und starkem Juckreiz entstehen. Klinisch präsentiert sich das Erscheinungsbild der atopischen Dermatitis sehr vielfältig. (56)

In einer deutschen Querschnittsstudie von Dieris-Hirche et al. (2017) wurde der Zusammenhang von Neurodermitis mit Suizidalität, Depression und Angstzuständen untersucht. Verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe wiesen die Neurodermitis Patientinnen und Patienten signifikant höhere Werte bei den untersuchten psychiatrischen Krankheiten auf. Die Ausprägung der Atopischen Dermatitis korrelierte mit den mit dem HADS eruierten Depressionswerten. (77)

Eckert et al. (2017) verwendeten Daten aus der im Jahr 2013 durchgeführten „US National Health and Wellness Survey“, um die Auswirkungen Atopischer Dermatitis auf die Lebensqualität und Produktivität der betroffenen Patientinnen und Patienten zu untersuchen. 349 Neurodermitis Patientinnen und Patienten wurden 696 Kontrollpersonen zugeordnet. Die Probanden mit Neurodermitis hatten eine signifikant größere Wahrscheinlichkeit an Angstzuständen, Depression oder Schlafstörungen zu leiden (OR 2,2; OR 2,2; OR 2,1;  $p < 0,001$ ). (78)

Eine weitere US-amerikanische Studie von Yu et al. (2015) untersuchte die Assoziation zwischen Depression und atopischer Dermatitis. Es wurden Daten aus der „National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)“ von 2005 bis 2006 und der „National Health Interview Survey (NHIS)“ aus dem Jahr 2012 ausgewertet. Depression wurde in der NHANES mit den SIGECAPS-Kriterien diagnostiziert. Die erhobene Prävalenz war unter den Neurodermitis Patientinnen und Patienten höher verglichen mit der Kontrollpopulation (17,5 vs. 10,5%; OR 1.89; 95% CI 1,28 – 2,77). In der NHIS wurde eine Depression durch Bericht der

Patientinnen und Patienten erhoben. Die Prävalenz war auch hier höher unter den Patientinnen und Patienten mit Neurodermitis (26,9 vs. 13,1%; OR 2,29; 95% CI 2,02–2,61). (79)

Egeberg et al. (2016) verglichen die Komorbidität von Neurodermitis Patientinnen und Patienten mit Psoriasis Patientinnen und Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe. In der landesweiten dänischen Studie erhoben sie, dass Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis eine geringere Komorbidität aufzuweisen scheinen als Psoriasis Patientinnen und Patienten. Die Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis wiesen jedoch gegenüber den gesunden Kontrollprobandinnen und Kontrollprobanden eine über 1,5-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit auf an Depression zu leiden (OR 1,57; 95% CI 1,35 - 1,83). (80)

Choi et al (2018) analysierten Daten aus 16 Regionen in Südkorea, die sie dem „Korea Community Health Survey (2010 – 2013)“ entnahmen. 21.111 Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis wurden die gleiche Anzahl an gesunden Kontrollpersonen zugeordnet. Die Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter Neurodermitis zeigten im Vergleich zur Kontrollpopulation ein 2,31-mal so hohes Risiko eine Depression aufzuweisen (OR 2,31; 95% CI 1,92 – 2,76). (81)

Eine zweite süd-koreanische Studie hatte zum Ziel, den Zusammenhang verschiedener psychischer Erkrankungen und der Lebensqualität mit atopischer Dermatitis zu untersuchen. Durch die Auswertung von Daten aus der „Korean National Health and Nutrition Survey (2008 – 2013)“, kamen Lee et al. (2018) zu dem Schluss, dass Stress, depressive Verstimmungen, Depressionen, Suizidgedanken und eine schlechte Lebensqualität signifikant mit atopischer Dermatitis in Verbindung stehen. Das Risiko für Patientinnen und Patienten mit Neurodermitis an Depression zu leiden war erhöht (OR 1.83, 95% CI 1.35–2.47,  $p < 0.001$ ). (82)

Auch in der bereits erwähnten Studie von Dalgard et al. (2015) hatten Neurodermitis Patientinnen und Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko im

Vergleich zur Kontrollgruppe an Depression erkrankt zu sein OR 1,81; 95% CI 1,33 - 2,46). (54)

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der beschriebenen Studien systematisch aufgelistet.

**Tabelle 5:** Studien zur Prävalenz von Depression unter Neurodermitis Patientinnen und Patienten

Quelle	Messinstrument für Depression	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Prävalenz der Depression	Land
Dieris-Hierche et al. (2017) (77)	HADS	AD (n = 181) K (n = 64)	AD 8,8% K 1,6%	Deutschland
Eckert et al (2017) (78)	Selbst berichtet	AD (n = 349) K (n = 698)	AD 31,2% K 17,3%	USA
Yu et al. (2015) (79)	SIGECAPS	AD (n = 344) K (n = 5211)	AD 17,5% K 10,5%	USA
	Selbst berichtet	AD (n = 2.492) K (n = 32.121)	AD 26,9% K 13,1%	
Egeberg et al. (2016) (80)	ICD	AD (n = 7.937) Kontrolle (n = 79.370)	AD 3,0% K 1,7%	Dänemark
Choi et al. (2018) (81)	Klinische Diagnose	AD (n = 21.111) K (n = 21.111)	AD 5,0% K 2,0%	Süd-Korea
Dalgard et al. (2015) (54)	HADS	AD (n = 162) K (n = 1359)	AD 16,0% K 4,3%	13 EU-Länder
Lee et al. (2018) (82)	Klinische Diagnose	AD (n = 677) K (n = 36.901)	AD 18,4% K 12,9%	Süd-Korea

AD= Atopische Dermatitis; K= Kontrolle;

Die Prävalenzwerte sind sehr unterschiedlich. Unter Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis sind sie konstant höher als unter den Patientinnen und Patienten, die in die Kontrollgruppe einbezogen wurden.

Yaghmaie et al. (2012) beschäftigten sich in einer Querschnittstudie mit der Komorbidität von Kindern, die an atopischer Dermatitis leiden. Dazu analysierten sie Daten aus der 2007 in den USA erhobenen "National Survey of Children's Health". Die an Neurodermitis erkrankten Kinder hatten ein erhöhtes Risiko an Depression zu erkranken (OR 1,81; 95% CI 1,33 - 2,46). Außerdem waren die Prävalenzen für Autismus, Störung des Sozialverhaltens und Angstzustände signifikant höher als in der Kontrollgruppe. (83)

In einer Kohorten Studie analysierten Wei et al. (2016) im Zeitraum vom Jahr 2000 bis 2010, wie hoch das Risiko von jugendlichen Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ist, an Depression zu erkranken. Dafür wurden Datenbanken der nationalen Krankenversicherungen herangezogen. Insgesamt wurden fast 50.000 Jugendliche im Alter von 10 bis 17 Jahren in die Studie einbezogen. Die Kohorte der Neurodermitis Erkrankten hatte ein erhöhtes Risiko an einer Major Depression zu erkranken (HR: 2,45; 95% CI: 1,93-3,11). (84)

#### **2.2.4 Auswirkung von psychologischem Stress auf die Barrierefunktion der Haut**

In einer Studie zeigten Garg et al. (2001), dass durch psychologischen Stress die Funktion der Hautbarriere herabgesetzt werden kann. (85)

Das könnte die Penetration durch immunstimulierende Partikel begünstigen.

Durch das Eindringen der Partikel in die Haut kommt es leichter zu einer Immunreaktion, die Psoriasis oder atopische Dermatitis auslösen kann. (56)

Eine Verschlechterung der Symptomatik bei Psoriasis und atopischer Dermatitis wurde infolge einer Reaktion auf psychischen Stress beobachtet. (63)

### 2.2.5 Urtikaria

Urtikaria ist ein durch das Auftreten von Quaddeln gekennzeichnetes und durch verschiedene Ursachen hervorgerufenes Krankheitsbild. Es tritt häufig mit Angioödemem kombiniert auf. Urtikaria ist eine der häufigsten Krankheiten der Dermatologie. Etwa jede/r vierte zeigt einmal in seinem Leben mindestens eine Episode. Als chronische Urtikaria wird die Krankheit bezeichnet, wenn sie länger als 6 Wochen besteht. (56)

In einer US-amerikanischen sowie in einer in 5 verschiedenen EU-Ländern durchgeführten Studie wurde die Einschränkung der Lebensqualität von Urtikaria auf die Betroffenen mit der Belastung von Psoriasis verglichen. Mendelson et al. (2017) kamen zu dem Ergebnis, dass die Einschränkung durch Urtikaria ungefähr der einer mittel bis schwer ausgeprägten Psoriasis entspricht. (86)

Balp et al. (2018) kamen zu dem Ergebnis, dass die Einschränkung der Lebensqualität bei Urtikaria noch höher ist als bei Psoriasis. Die Wahrscheinlichkeit an einer Depression zu leiden war bei den Urtikaria Patientinnen und Patienten um das 1,3-fache erhöht (OR 1,34; 95% CI 1,12 – 1,60), für Angststörungen war sie sogar 1,6-fach erhöht (OR 1,63; 95% CI 1,39 – 1,92). (87)

Einhundert Patientinnen und Patienten mit chronischer Urtikaria wurden in einer deutschen Studie von Staubach et al. (2011) auf psychische Erkrankungen untersucht. Am häufigsten wurde bei den Untersuchten eine Angststörung diagnostiziert, gefolgt von affektiven und somatoformen Störungen. (88)

Auch Özkan et al. (2007) untersuchten die psychische Komorbidität von Menschen, die an chronischer Urtikaria erkrankt waren. Depressive Störungen wurden bei 40% der Betroffenen diagnostiziert. (89)

In einer weiteren türkischen Studie von Tat et al. (2019) litten 48% der Urtikaria Patientinnen und Patienten an Depression. (90)

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der beschriebenen Studien systematisch aufgelistet.

**Tabelle 6:** Studien zur Prävalenz von Depression unter Urtikaria Patientinnen und Patienten

Quelle	Messinstrument für Depression	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Prävalenz der Depression	Land
Mendelson et al. (2017) (86)	Selbst berichtet	n = 747	39%	USA
Balp et al. (2018) (87)	Selbst berichtet	n = 769	27%	5 EU-Länder
Tat et al. (2019) (90)	HADS	n = 50	48%	Türkei
Staubach et al. (2011) (88)	HADS	n = 100	21%	Deutschland
Özkan et al. (2007) (89)	SCID-I	n = 84	40%	Türkei

Kuo et al. (2014) nutzten in einer Kohortenstudie die „Taiwan Longitudinal Health Insurance Database“ um 5.755 Jugendliche, die an Urtikaria leiden, auf ihr Depressionsrisiko zu untersuchen. Jede/r Patient/in wurde ein Jahr begleitet. Das Risiko für die Entwicklung einer Depression war für die jungen Urtikaria Patientinnen und Patienten 1,73 Mal so hoch wie für die Kontrollgruppe (HR 1,73; 95% CI 1,13 -2,64).

### 2.2.6 Alopecia areata

Alopecia areata ist eine häufige, nicht vernarbende Alopezie (Haarausfall). Sie ist vermutlich autoimmun verursacht und wird polygen vererbt. Die Krankheit verläuft in Schüben und ist durch scheibenförmige Areale des Haarausfalls charakterisiert. Der Verlauf und die Ausbreitung des Haarausfalls sind sehr variabel. Bei einem Teil der Erkrankten kann das Haarwachstum wieder einsetzen beim anderen bestehen die Areale des Haarausfalls permanent. (56)

Für eine Fall-Kontroll-Studie von Baghestani et al. (2015) wurden 68 Patientinnen und Patienten, die an Alopecia areata leiden und die gleiche Anzahl an Kontrollpersonen auf Depression und Angststörungen untersucht. Die Personen mit Haarausfall zeigten signifikant höhere Werte für Angststörungen und Depression. Die Wahrscheinlichkeit für Alopecia areata Patientinnen und Patienten an einer Depression zu leiden war im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe mehr als 4 fach so groß (OR 4,48; 95% CI 2,12-9,44). (91)

In der italienischen Querschnittstudie von Alfani et al. (2012) wurde mittels Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI-2) bei einer signifikant höheren Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Alopecia areata im Gegensatz zur Kontrollgruppe eine Depression festgestellt. (92)

Chu et al. (2011) untersuchten die psychische Komorbidität von Patientinnen und Patienten mit Alopecia areata in einer Fall-Kontroll-Studie. Nach der Auswertung der Daten von über 25.000 Patientinnen und Patienten kamen sie zu dem Ergebnis, dass die erkrankte Gruppe ein signifikant erhöhtes Risiko für Zwangsstörungen (OR 1,58; 95% CI 0,96–2,60), Depression (OR 1,16; 95% CI 0,94–1,42) und Angststörungen (OR 1,52; 95% CI 1,30–1,78) hatte. (93)

In der Fall-Kontroll-Studie von Sellami et al. (2014) wurde der Zusammenhang von Alopecia areata mit Angststörungen und Depression untersucht. Die Prävalenz der beiden psychischen Krankheiten war in der Kontrollgruppe signifikant niedriger als in der Gruppe mit Alopecia areata.

Von Karia et al. (2015) wurde die psychische Komorbidität von Patientinnen und Patienten mit Alopecia areata mit der von Psoriasis Patientinnen und Patienten und einer Kontrollgruppe verglichen. Die psychische Komorbidität der Psoriasis Gruppe war am größten. Die psychische Komorbidität der Gruppe mit Haarausfall war signifikant größer als die der Kontrollgruppe. (94)

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der beschriebenen Studien systematisch aufgelistet.

**Tabelle 7:** Studien zur Prävalenz von Depression unter Patientinnen und Patienten mit Alopecia areata

Quelle	Messinstrument für Depression	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Prävalenz der Depression	Land
Baghestani et al. (2015) (91)	HAM-D	AA (n = 68) K (n = 68)	AA 53% K 9%	Iran
Alfani et al. (2012) (92)	MMPI-2	AA (n = 73) K (n = 73)	AA 13,7% K 0%	Italien
Chu et al. (2011) (93)	ICD	AA (n = 5.117) K (n = 20.468)	AA 2,9% K 2,2%	Taiwan
Sellami et al. (2014) (95)	HADS	AA (n = 50) K (n = 50)	AA 38% K 20%	Tunesien
Karia et al. (2015) (94)	HAM-D	AA (n = 50) K (n = 50)	AA 18% K 4%	Indien

AA= Alopecia areata; K= Kontrolle

Die Prävalenzwerte sind sehr unterschiedlich. Unter Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis sind sie konstant höher als unter den Patientinnen und Patienten, die in die Kontrollgruppe einbezogen wurden.

Vallerand et al. (2019) führten eine retrospektive Kohortenstudie im Vereinten Königreich durch. Sie beschäftigten sich mit dem Risiko von Patientinnen und Patienten mit Alopecia areata an Depression zu erkranken und andersherum mit dem Risiko von Patientinnen und Patienten mit Depression an Alopecia areata zu erkranken. Dazu wurde das „Health Improvement Network“ herangezogen, in dem die Patientenhistorien von circa 12 Millionen Menschen vermerkt sind. Die Datenerhebung wurde von 1987 bis 2012 gesammelt. Das Risiko an Alopecia areata zu erkranken war für Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter Major Depression im Vergleich zu den Kontrollprobandinnen und Kontrollprobanden signifikant erhöht (HR 1,90; 95% CI 1,67 – 2,15; P < 0,001). Auch das Risiko an Depression zu erkranken war für Patienten mit Alopecia areata signifikant höher im Vergleich zur Kontrollgruppe (HR 1,34; 95% CI 1,23 – 1,46; P < 0,001). (96)

### **2.2.7 Zytokindysregulation bei Alopecia areata**

In einer englischen Studie wurden die Serumzytokinkonzentrationen von Patientinnen und Patienten mit Alopecia areata gemessen. Außerdem wurde mit dem HADS-Fragebogen die psychische Komorbidität beurteilt. Es wurde eine Erhöhung verschiedener Zytokine festgestellt. Darunter befanden sich IL-22 und IL-17E, die gleichzeitig positiv mit Depression assoziiert waren. Bain et al. (2019) kamen zu dem Schluss, dass bestimmte Zytokinkonstellationen zur Pathogenese von Alopecia areata und Depression zugleich beitragen könnten. (97)

### **2.2.8 Vitiligo**

Vitiligo ist eine häufige Erkrankung, bei der scharf begrenzte weiße Flecken auf der Haut auftreten. Die Krankheit entsteht durch eine autoimmun vermittelte Entzündungsreaktion. Es besteht eine genetische Disposition bei den Betroffenen.

Die Flecken kommen durch eine Funktionsstörung der Melanozyten in der Haut zustande. Es kann jede Stelle des Körpers von der Verfärbung betroffen sein. (98)

Chan et al. (2013) untersuchten die Lebensqualität, das Selbstbewusstsein und das Auftreten von Depression bei 222 Vitiligo Patientinnen und Patienten in Singapur. 25,7% zeigten eine mittlere bis schwere Einschränkung ihrer Lebensqualität. 6,8% der Patientinnen und Patienten zeigten ein niedriges Selbstbewusstsein und 16,2% eine depressive Symptomatik. (99)

In einer koreanischen Studie untersuchten Choi et al. (2010) die Lebensqualität von jugendlichen Vitiligo Patientinnen und Patienten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass das individuelle Selbstbild der Studienteilnehmer mit der Lebensqualität korreliert. (100)

In der Studie von Krüger et al. (2015) gaben 90% der Vitiligo Patientinnen und Patienten an unter Stigmatisierung ihrer Krankheit zu leiden. Bei 27,1% wurde mittels BDI eine Depression festgestellt. (101)

Sangma et al. (2015) fanden in ihrer Fall Kontroll Studie eine signifikant verminderte Lebensqualität und erhöhte Depressionsrate bei Vitiligo Patientinnen und Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe. (102)

In einer iranischen Querschnittsstudie untersuchten Saleki et al. (2015) das Auftreten von Depression bei 110 Vitiligo Patientinnen und Patienten und einer gleich starken Kontrollgruppe. Depression wurde mittels HAM-D diagnostiziert. Ein signifikant größerer Teil der Patientinnen und Patienten litt unter einer Depression im Vergleich zur Kontrollgruppe (52,7% vs. 14,5%). (103)

Sawant et al. (2019) untersuchten geschlechterspezifische Unterschiede von Depression, Bewältigung, Stigmatisierung und Lebensqualität bei Vitiligo Patientinnen und Patienten. Die Prävalenz der Depression betrug 63,64% bei Frauen und 42,86% bei Männern ( $p < 0,0457$ ). Frauen zeigten im Durchschnitt signifikant höhere BDI-Werte als Männer ( $p < 0,0083$ ). Bezüglich der Stigmatisierung und der Lebensqualität fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Mittels „Adjustment to Chronic Skin Diseases Questionnaire“ wurde

das Coping der Patientinnen und Patienten beurteilt. Die weiblichen Vitiligo Patientinnen zeigten in dem Fragebogen signifikant höhere Werte. Das lässt darauf zurückschließen, dass sie in der Bewältigung ihrer Krankheit nicht so effizient wie Männer zu sein scheinen. (104)

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der beschriebenen Studien systematisch aufgelistet.

**Tabelle 8:** Studien zur Prävalenz von Depression unter Vitiligo Patientinnen und Patienten

<b>Quelle</b>	<b>Messinstrument für Depression</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten</b>	<b>Prävalenz der Depression</b>	<b>Land</b>
Chan et al. (2013) (99)	CES-D	n = 222	16,2%	Singapur
Choi et al. (2010) (100)	CES-D	n = 57 (Jugendliche)	22,8%	Süd-Korea
Krüger et al. (2015) (101)	BDI	n = 96	27,1%	Deutschland
Sangma et al. (2015) (102)	HAM-D	n = 100	59,0%	Indien
Saleki et al. (2015) (103)	HAM-D	n = 110	52,7%	Iran
Sawant et al. (2019) (104)	BDI	n = 100	52,0%	Indien

Die Prävalenzen sind sehr variabel. In den Studien, die im Iran und Indien durchgeführt wurden, sind sie am höchsten.

Der kosmetische Aspekt von Vitiligo ist bei stark pigmentierten Menschen größer als bei Menschen mit heller Haut, da der Kontrast von unpigmentierter zu pigmentierter Haut auffälliger ist. (105)

Vallerand et al. (2019) führten eine Kohortenstudie durch, in der sie die bidirektionale Beziehung zwischen Vitiligo und Depression untersuchten. Auch hier wurde das „Health Improvement Network“ herangezogen, in dem die Patientenhistorien von circa 12 Millionen Menschen vermerkt sind. Die Datenerhebung wurde von 1987 bis 2012 gesammelt. Bei Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter Major Depression (n = 405.397) wurde beobachtet ob sie an Vitiligo erkrankten und bei Vitiligo Patientinnen und Patienten (n = 7.104) wurde beobachtet, ob sie an Depression erkrankten. Die erhobenen Daten wurden dann jeweils mit Referenzgruppen verglichen (Major Depression: n = 5.739.048; Vitiligo: n = 6.137.696). Das Risiko an Vitiligo zu erkranken war für die Gruppe mit Depression 64% größer als für die Kontrollgruppe (HR 1,64; 95% CI 1,43 – 1,87). Die Gruppe der Vitiligo Patientinnen und Patienten wurde in zwei Untergruppen eingeteilt. Die Vitiligo Patientinnen und Patienten, die unter 30 Jahre alt waren, hatten ein höheres Risiko an Depression zu erkranken als die über 30-jährigen Vitiligo Patientinnen und Patienten (HR 1,31; 95% CI 1,14 – 1,50 vs. HR 1,22; 95% CI 1,08 – 1,37). (106)

### **2.2.9 Akne**

Akne ist die häufigste dermatologische Erkrankung in der westlichen Welt. Vor allem Jugendliche und junge Erwachsene sind betroffen. Die Krankheit kann jedoch auch bis ins höhere Erwachsenenalter fortbestehen. Es handelt sich um eine entzündliche Erkrankung des Talgdrüsenfollikels. Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen. Die Akneeffloreszenzen kommen durch eine Hypertrophie und eine gesteigerte Proliferation der Talgdrüsen zustande. Jede der so entstandenen primär nicht entzündlichen Effloreszenzen kann sich zu einer sekundär entzündlichen Akne Effloreszenz entwickeln. Durch die Entzündung können Narben, Zysten oder Pigmentstörungen entstehen. (98)

Awad et al. (2018) untersuchten in einer Studie den Zusammenhang von oxidativem Stress und Akne und die psychische Komorbidität von Akne Patientinnen und Patienten. Bezüglich des oxidativen Stresses stellten sie keinen Zusammenhang fest. Bei den 60 untersuchten Akne Patientinnen und Patienten wurde im Vergleich zu den 40 Kontrollpatientinnen und Kontrollpatienten eine signifikant höhere Prävalenz von Depression und Angststörungen erhoben. (107)

In der bereits erwähnten Studie von Dalgard et al. (2015) wurde auch der Zusammenhang zwischen Akne und Depressionen untersucht. In der Gruppe der Akne-Erkrankten wurde bei 5,7% eine Depression diagnostiziert. Das Ergebnis war im Vergleich zu Kontrollgruppe nicht signifikant. (54)

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der beschriebenen Studien systematisch aufgelistet

**Tabelle 9:** Studien zur Prävalenz von Depression unter Akne Patientinnen und Patienten

Quelle	Messinstrument für Depression	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Prävalenz der Depression	Land
Awad et al. (2018) (91, 107)	HADS	AC (n = 60) K (n = 40)	AC 28,3% K 0%	Ägypten
Bondade et al. (2019) (108)	HAM-D	AC (n = 65) K (n = 50)	AC 34% K 22%	Indien
Dalgard et al. (2015)	HADS	AC (n = 213) K (n = 1.359)	AC 5,7% K 4,3%	13 EU-Länder

AC = Akne; K = Kontrolle

Die Prävalenzwerte sind sehr unterschiedlich. Unter Patientinnen und Patienten mit Akne sind sie konstant höher als unter den Patientinnen und Patienten, die in die Kontrollgruppe einbezogen wurden.

Vallerand et al. (2018) untersuchten in einer Kohortenstudie das Risiko von Akne Patientinnen und Patienten an Depression zu erkranken. Wie in zuvor aufgeführten Studien von Vallerand et al. wurde das „Health Improvement Network“ herangezogen, in dem die Patientenhistorien von circa 12 Millionen Menschen vermerkt sind. Das Risiko für die Akne Patientinnen und Patienten an einer Depression zu erkranken war in den ersten 4 Jahren nach der Diagnose signifikant erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe. Im ersten Jahr nach Diagnosestellung war das Risiko am größten (HR 1,63; 95% CI 1,33 – 2,00). (109)

### **2.2.10 Weitere mit Depression assoziierte Hauterkrankungen**

Dalgard et al. (2015) werteten in ihrer internationalen Querschnittstudie Daten von insgesamt 4.994 Patientinnen und Patienten aus 13 verschiedenen europäischen Ländern aus. Zur Evaluation der Depression wurde die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) verwendet. Unter den dermatologischen Patientinnen und Patienten wurde bei 21% der Patientinnen und Patienten mit Handekzem (OR 2,60; 95% 1,45 – 4,67;  $p < 0,001$ ) und bei 17,5% der Patientinnen und Patienten mit Ulcus cruris (OR 2,80; 95% CI 1,68 – 2,82;  $p = 0,011$ ) eine Depression diagnostiziert. (54)

Egeberg et al. (2016) untersuchten in einer landesweiten dänischen Kohortenstudie den Zusammenhang zwischen Rosazea und Depression. Sie teilten die Rosazea Patientinnen und Patienten in 30.725 leichte und 24.712 mittel bis schwere Fälle auf. In beiden Gruppen fanden sie im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant erhöhtes Risiko an Depression zu erkranken (IRR 1,89; 95% CI 1,82 – 1,96 und IRR 2,04; 95% CI 1,96 - 2,12). (110)

In einer weiteren landesweiten dänischen Kohortenstudie (2000 bis 2015) von Hesselvig et al. (2018) wurde der Zusammenhang zwischen kutanem Lupus erythematodes und Depression untersucht. Die Lupus Patientinnen und Patienten

mit kutanen Läsionen hatten ein höheres Risiko für Depression als die Allgemeinbevölkerung (HR 2,07; 95% CI 1,55 – 2,75;  $p < 0,001$ ). (111)

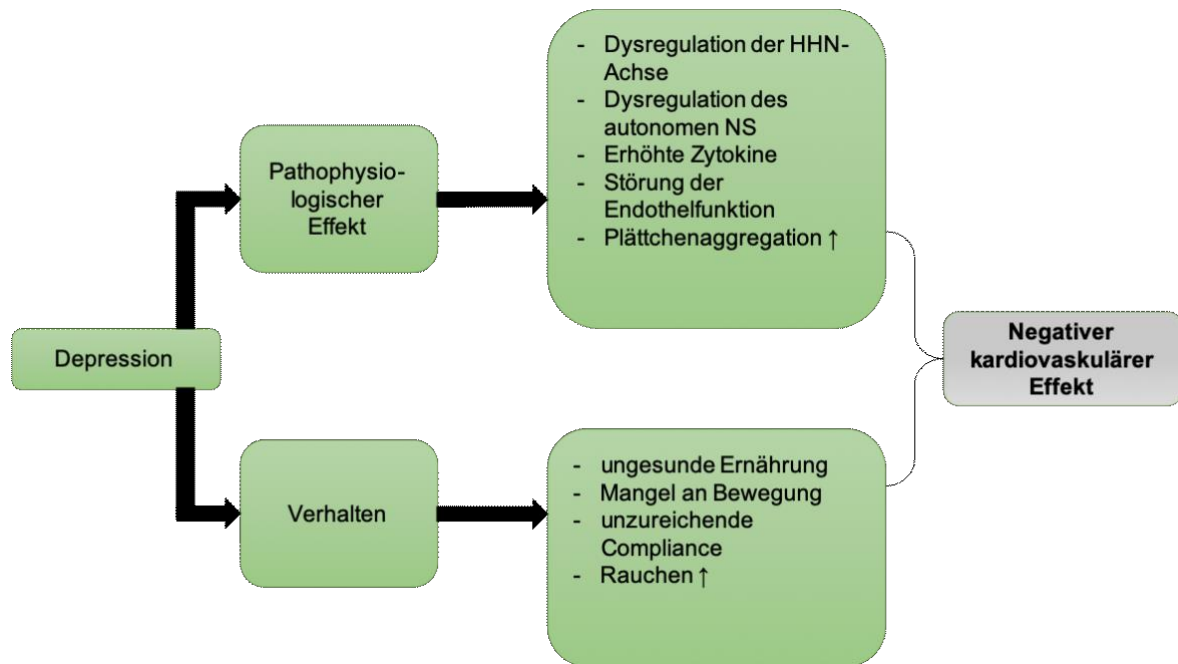
### **2.3 Weitere mit Depression assoziierte somatische Erkrankungen**

Kardiovaskuläre Krankheiten sind mit einer erhöhten Prävalenz von Depression assoziiert. Der Zusammenhang kann durch pathophysiologische Faktoren und das Verhalten der Betroffenen bedingt sein.

Bei Depression kann man verschiedene Störungen physiologischer Vorgänge im Körper beobachten, die sich auch negativ auf das Herz-Kreislauf-System auswirken. Die erhöhte Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, eine erhöhte Plättchenaggregation, die Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse, die Dysregulation des autonomen Nervensystems und die Störung der Endothelfunktion sind mögliche Mechanismen, die Depressionen und kardiovaskuläre Erkrankungen in ihrer Pathogenese verbinden. Auch das Verhalten depressiver Patientinnen und Patienten kann einen negativen Effekt auf die kardiovaskuläre Gesundheit haben. (112)

In der nachfolgenden Abbildung 3 sind verschiedene durch Depression verursachte Faktoren, die die Entstehung einer kardiovaskulären Erkrankung beeinflussen können, dargestellt.

**Abbildung 3:** Einflussfaktoren der Depression auf das kardiovaskuläre System nach Huffman et al. (2013) (112)



HHN-Achse= Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse NS= Nervensystem

Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen weisen im Vergleich zur gesunden Bevölkerung eine erhöhte Prävalenz von Depression auf. Die Krebsdiagnose alleine hat einen großen psychologischen Effekt auf die Betroffenen. Doch die erhöhte Prävalenz von Depression scheint nicht nur durch psychologische Faktoren zurückführbar. Die bei Krebserkrankungen vorkommenden erhöhten Zytokinkonzentrationen im Körper können eine depressive Symptomatik mitverursachen. (36)

Anderson et al. (2001) kamen in ihrem Review zu dem Ergebnis, dass Menschen, die an Diabetes mellitus erkrankt sind, im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Diabetes eine doppelt so hohe Prävalenz für Depression aufweisen (OR 2,0; 95% CI 1,8 – 2,2). (113)

Auch Endokrinopathien, neurologische und neuropsychiatrische Erkrankungen, Mangelkrankungen, Infektionserkrankungen und Autoimmunkrankheiten können mit Depressionen assoziiert werden. (9)

### **3 Bedeutung des Zusammenhangs für die Therapie**

Nach den deutschen Leitlinien wird eine leichte oder mittelgradige Depression entweder mit Pharmakotherapie oder mit Psychotherapie behandelt. Bei Patientinnen und Patienten mit schwerer beziehungsweise mittelgradiger Depression kann die Psychotherapie mit der Pharmakotherapie kombiniert werden. (8)

#### **3.1 Medikamentöse Therapie**

##### **3.1.1 Therapie der Depression**

Zur Behandlung von Depressionen können Antidepressiva verwendet werden. Es gibt zahlreiche verschiedene Wirkstoffe, die sich in ihrem Wirkungsmechanismus unterscheiden. Alle Antidepressiva bewirken eine Stimmungsaufhellung. Je nach Indikation kann die Therapie mit Antidepressiva an die Bedürfnisse der Patientin/des Patienten angepasst werden. (9)

In der nachfolgenden Tabelle 10 werden in der Psychiatrie verwendete Medikamente, die dermatologische Nebenwirkungen auslösen können, dargestellt.

**Tabelle 10** In der Psychiatrie verwendete Medikamente, die dermatologische Nebenwirkungen aufweisen können nach Kotara et al. (2014) (114)

<b>Antidepressiva</b>	
Allgemein	Allergische Reaktionen
Fluoxetin	Haarausfall
Trizyklische Antidepressiva	Photosensibilität
<b>Phasenprophylaktika</b>	
Lithium	Haarsausfall, Follikulitis, Akne, Tüpfelnägel
Valproinsäure	Haarausfall, Lupus, Sklerodermie, kutane Vaskulitis
Carbamazepin	Juckreiz, Hypersensibiliätsreaktion, Stevens-Johnson-Syndrom
Lamotrigin	Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, Angioödem
<b>Antipsychotika</b>	
Allgemein	Photosensibilität, Urtikaria, Makulopapulöses Ekzem, Petechien, Ödeme
Phenothiazine, Haloperidol, Clozapin	Pigmentstörungen der Haut
Haloperidol, Fluphenazin, Thioridazin	Kontaktdermatitis
<b>Anxiolytika</b>	
Alprazolam	Photosensibilität

In einer systematischen Übersichtsarbeit von Eskeland et al. (2017) wurde die antiinflammatorische Wirkung von Antidepressiva bei dermatologischen Patientinnen und Patienten untersucht. Es wurden Patientinnen und Patienten einbezogen, die an einer von fünf häufigen Hautkrankheiten leiden (Psoriasis, Atopische Dermatitis, chronische Urtikaria, andere Ekzeme und Alopecia areata). Zu den verwendeten Medikamenten gehörten Trizyklische Antidepressiva (TCA), Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) und atypische Antidepressiva (Mirtazapin und Bupropion). Es wurden insgesamt 29 Studien ausgewertet. Bei 26 der 29 untersuchten Studien

wurde eine Verbesserung der Hautsymptomatik unter Therapie mit Antidepressiva festgestellt. (115)

### 3.1.2 Therapie von Hauterkrankungen

Medikamente, die zur Behandlung von dermatologischen Krankheitsbildern verwendet werden, können einen Einfluss auf die Psyche ausüben.

In der nachfolgenden Tabelle 11 werden Medikamente aus der Dermatologie und ihre jeweiligen psychischen Nebenwirkungen aufgelistet.

**Tabelle 11** Psychische Nebenwirkungen von Therapeutika, die zur Behandlung von dermatologischen Erkrankungen eingesetzt werden nach Kotara et al. (2014) (114)

Antihistaminika	Depression, extrapyramidale Symptome, Verwirrtheit
Hydroxychloroquin	Affektive Störungen, Psychose
Dapsone	Psychotische Störungen
Isotretinoin	Affektive Störungen
Methotrexat	Affektive Störungen
Monocyclin	psychische Symptomatik ausgelöst durch ein Lupus- ähnliches Syndrom
PUVA und UVB (Phototherapie)	Stimmungsveränderungen
Systemische Glucokortikoide	Depression, Verwirrtheit, Manie, Psychose

Die Behandlung mit Glucokortikoiden stellt eine Therapieoption für verschiedene dermatologische Erkrankungen dar. (56)

Die Therapie mit Glucokortikoiden ist mit einem großen Spektrum an Nebenwirkungen vergesellschaftet. Neben den somatischen Nebenwirkungen kann es bei einer Behandlung mit Glucokortikoiden zu psychischen Krankheitsbildern kommen. Auch Depressionen gehören zu den Nebenwirkungen der Glucokortikoidtherapie. (116)

Isotretinoin ist ein sehr effektives Pharmakotherapeutikum zur Behandlung von Akne. Es gibt eine kanadische Studie von Azoulay et al. 2008 (117), die zu dem Ergebnis kam, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Depression nach Isotretinoin Behandlung gibt (RR 2,68; 95% CI 1,10 - 6,48). Andere Studien konnten dieses Ergebnis jedoch nicht bestätigen. Ob ein kausaler Zusammenhang zwischen der Akne Therapie und Depression besteht bleibt strittig. (118)

Strober et al. (2017) untersuchten in einer Studie den Effekt der Therapie mit Biologicals auf die depressive Symptomatik bei Psoriasis Patientinnen und Patienten. Im Vergleich zur konventionellen Therapie reduzierten Biologika das Risiko eine depressive Symptomatik zu entwickeln signifikant (HR 0,76; 95% CI 0,59 - 0,98;  $p = 0,0367$ ). (119)

### **3.2 Nicht-medikamentöse Therapie**

Zur Basistherapie jeder depressiven Störung gehört, dass die Patientin/der Patient versucht eine subjektive Erklärung der Krankheit zu formulieren und die Krankheit in die eigene psychosoziale Lebenssituation einordnet. Das Vorhandensein eines verlässlichen Ansprechpartners kann für die Patientin/den Patienten von essentieller Bedeutung sein. (120)

Die „Grundlage jeder psychotherapeutischen Intervention sollte die Entwicklung und die Aufrechterhaltung einer tragfähigen therapeutischen Beziehung sein, deren Qualität in der Regel zum Behandlungserfolg beiträgt.“ (8)

Es gibt viele verschiedene psychotherapeutische Verfahren zur Behandlung einer Depression. Traditionell wurden diese Verfahren streng voneinander getrennt. Mittlerweile gibt es Therapieansätze, die schulenübergreifende Therapieverfahren verwenden und sich nach den Charakteristika der verschiedenen psychischen Krankheiten richten. (121)

Zur Therapie von Depressionen werden häufig Verfahren wie die kognitive Verhaltenstherapie, psychodynamische Psychotherapien, die systemische Therapie, die interpersonelle Therapie oder die Gesprächspsychotherapie verwendet. (8)

Einige Hauterkrankungen können einen chronischen Pruritus verursachen. (56) Patientinnen und Patienten mit chronischem Juckreiz leiden im Gegensatz zu gesunden Menschen häufiger an Depression. Darüber hinaus kann es durch psychische Belastung zu einer Verstärkung von Juckreiz kommen. Verschiedene Psychotherapieverfahren wie die kognitive Verhaltenstherapie oder das Habit-Reversal-Training haben sich als nützlich bei der Bekämpfung von Pruritus erwiesen. (122)

Die kognitive Verhaltenstherapie zeigte eine vielversprechende Wirkung bei der Behandlung von Psoriasis. Eine Studie mit 93 Patientinnen und Patienten ergab, dass diejenigen, die Standard-Psoriasis-Medikamente und zusätzlich ein sechswöchiges Programm mit kognitiver Verhaltenstherapie erhielten, größere Verbesserungen ihrer Psoriasis-Symptomatik hatten als diejenigen, die nur Medikamente erhielten.

Im Vergleich zur Standardbehandlung zeigten die Patientinnen und Patienten, die am Psychotherapieprogramm teilnahmen, eine signifikante Verringerung des klinischen Schweregrads von Psoriasis, von Angstsymptomen, von Depression und von Psoriasis bezogenem Stress. (123)

In einer Studie wurde der Effekt von Hypnosepsychotherapie auf Patientinnen und Patienten mit Alopecia areata untersucht. Es wurden 20 durch Hypnosepsychotherapie behandelte Patientinnen und Patienten mit 21 unbehandelten Kontrollpatientinnen und Kontrollpatienten verglichen. Die

behandelte Gruppe zeigte eine signifikante Verringerung der Messwerte für Depressionen und Angstzustände. Es gab aber keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf das Haarwachstum. Trotz des fehlenden Einflusses auf das Haarwachstum zeigt diese Studie die wichtige Rolle nicht medikamentöser Behandlungen bei Patientinnen und Patienten mit Alopecia areata. (124)

## **4 Diskussion**

### ***Einleitung***

Es gibt eine hohe Prävalenz von dermatologischen Patientinnen und Patienten mit Depressionen.

Die untersuchten Studien zeigen eine Assoziation zwischen Depressionen und den verschiedenen Hauterkrankungen.

### ***Ergebnisbezogener Abschnitt***

Die Prävalenz scheint für Depressionen bei Menschen mit Hauterkrankungen signifikant erhöht zu sein. (54, 55)

Zwischen den einbezogenen Hautkrankheiten Psoriasis, Atopische Dermatitis, Urtikaria, Alopecia areata, Akne und Vitiligo ergaben sich in den Studien sehr unterschiedliche Prävalenzwerte für Depressionen.

Auch die Studien innerhalb einer Krankheit zeigten eine große Variabilität der Prävalenzwerte. Beispielsweise reichten die Zahlen für Alopecia areata von 2,9% in einer taiwanesischen Studie (93) bis 53% in einer im Iran durchgeführten Studie (91).

Die Studien benutzten verschiedene Verfahren zur Diagnose einer Depression. Am häufigsten wurde die Hospital and Anxiety Depression Scale (HADS) verwendet. In allen Fall-Kontroll-Studien waren die Prävalenzwerte für Depression der Patientinnen und Patienten mit Hautkrankheiten signifikant höher als die der Kontrollgruppen.

In sieben der acht untersuchten Kohortenstudien war das Risiko für Patientinnen und Patienten mit Hautkrankheiten an einer Depression zu erkranken im Vergleich zu den Kontrollgruppen signifikant erhöht.

Weitere Dermatosen, die in einem Zusammenhang mit Depressionen stehen können, sind Rosazea, kutaner Lupus erythematodes, Ulcus cruris und Handekzeme. (54, 110, 111)

Hautkrankheiten scheinen das Selbstbewusstsein und das Selbstwertgefühl der Betroffenen negativ zu beeinflussen. Außerdem können Patientinnen und Patienten mit Hautkrankheiten eine erhöhte psychische Komorbidität aufweisen. (56, 59, 60)

Es gibt Hinweise darauf, dass erhöhte Zytokinkonzentrationen im Blut eine Depression auslösen. Bei entzündlichen Hauterkrankungen kommt es zu einer Ausschüttung von Zytokinen ins Blut. Durch die Passage der Blut-Hirn-Schranke wäre es möglich, dass die durch eine Dermatose freigesetzten Zytokine an der Pathogenese einer Depression maßgeblich beteiligt sind. (61-64)

Psychologischer Stress scheint einen negativen Einfluss auf die Barrierefunktion der Haut zu haben. Dadurch wird die Haut anfälliger für Krankheiten wie Atopische Dermatitis oder Psoriasis. (56, 85)

Andere somatische Erkrankungen, die mit Depressionen verbunden werden, sind kardiovaskuläre Erkrankungen, neoplastische Erkrankungen, Diabetes mellitus, Endokrinopathien, neurologische und neuropsychiatrische Erkrankungen, Infektionskrankheiten und Autoimmunkrankheiten. (9, 36, 112, 113)

In der Psychiatrie verwendete Medikamente können unerwünschte dermatologische Nebenwirkungen auslösen. (114) Die Therapie mit Antidepressiva scheint sich positiv auf entzündliche Hauterkrankungen auszuwirken. (115)

In der Dermatologie verwendete Medikamente können umgekehrt unerwünschte Nebenwirkungen auf die Psyche haben. (114) Zum Beispiel haben Glucokortikoide Depressionen als Nebenwirkung. (116) Bei Isotretinoin bleibt der Zusammenhang mit Depressionen strittig. (118) Biologicals scheinen einen positiven Effekt auf die Stimmung depressiver Patientinnen und Patienten zu haben. (119)

Zur Behandlung von Depressionen können verschiedene Psychotherapeutische Verfahren eingesetzt werden. (121) Auch bei chronischem Juckreiz kann

Psychotherapie helfen die Symptomatik zu verbessern. (122) Die kognitive Verhaltenstherapie zeigte eine vielversprechende Wirkung bei der Behandlung von Psoriasis. (123)

### ***Erklärungsversuche der Ergebnisse***

Den Zusammenhang zwischen Hautkrankheiten und Depression kann man auf verschiedene Arten versuchen zu erklären. (125)

Einerseits könnte die Hauterkrankung die Depression auf biologischer Ebene verursachen. Zum Beispiel können Zytokine durch entzündliche Hautkrankheiten freigesetzt werden und nach dem Passieren der Blut-Hirn-Schranke im ZNS eine Depression auslösen. (61-64)

Andererseits wäre es möglich, dass sich die Depression als Reaktion auf die Hauterkrankung entwickelt. Beispielsweise durch chronische Schmerzen oder durch die Stigmatisierung und den entstellenden Aspekt der Krankheit. (5, 126)

Die depressive Störung und die Hautkrankheit könnten sich aufgrund eines übereinstimmenden Risikofaktors, genetischer Vulnerabilität oder einer pathophysiologischen Veränderung entwickeln. Beispielsweise kann die Fehlregulation der Immunreaktion bei Lupus erythematoses gleichzeitig Einfluss auf die Haut und die Psyche haben. (127)

Das zeitgleiche, kausal nicht zusammenhängende Auftreten von Depression und Hautkrankheit ist ebenfalls möglich. (125)

### ***Limitationen und methodischen Einschränkungen***

Die Unterschiede der erhobenen Prävalenzen können vermutlich durch eine Kombination verschiedener Faktoren erklärt werden.

Zum einen können genetische Vulnerabilität und umweltbedingte Faktoren Einfluss auf das Risiko nehmen, an einer Depression zu erkranken. (29)

Zum anderen können kulturelle Unterschiede und psychometrischen Verfahren die gemessenen Werte beeinflussen. (20)

In den Studien wurden Depressionen auf verschiedene Arten diagnostiziert:

Es wurden unterschiedliche Selbst- und Fremdbeurteilungsverfahren verwendet, Krankenakten wurden nach ICD-Codes und klinischen Diagnosen durchsucht oder es wurde die Patientin/der Patient befragt.

In meisten Studien wurden keine persönlichen klinischen Befragungen zur Bestätigung der Diagnose einer psychischen Erkrankung durchgeführt.

Aufgrund der aktuellen Studienlage konnten für den Großteil der Studien zu Vitiligo und Urtikaria keine Arbeiten mit Kontrollpopulationen zum Vergleich herangezogen werden.

### ***Ausblick***

Viele Studien zeigen einen engen Zusammenhang zwischen Depressionen und Hautkrankheiten. Es sind weitere Studien im Gebiet der Psychodermatologie notwendig, um zu beantworten welche dermatologischen Patientinnen und Patienten in erster Linie von psychischen Folgeerkrankungen, wie zum Beispiel Depressionen, betroffen sind.

Um gut vergleichbare Prävalenzwerte für Depression unter Patientinnen und Patienten mit Hautkrankheiten zu erhalten sind weitere Studien nötig. Es wäre von Vorteil, wenn die zukünftigen Studien mit einheitlichen, durch Studien geprüften und zur Diagnose entwickelten psychometrischen Verfahren arbeiten würden und große Populationen untersucht werden.

In einer englischen Studie wurden die Auswirkungen der Arbeit mit einer Psychologin/einem Psychologen auf der Dermatologie Station des Royal London Hospital untersucht. Es wurden die klinischen und finanziellen Auswirkungen beurteilt.

In der Studie wurde der psychische Zustand von 68 Patientinnen und Patienten mittels standardisierter psychometrischer Messverfahren vor und nach der Therapie beurteilt. Den Patientinnen und Patienten mit Beschwerden wurden eine für ihre Bedürfnisse geeignete Psychotherapie angeboten.

Klinisch zeigte sich bei den Patientinnen und Patienten eine signifikante Verbesserung der psychischen Beschwerden. Es gab einen Anstieg der

Entlassungsrate und einen Rückgang der Nachbeobachtungsrate. Dadurch ergab sich eine deutliche Einsparung von Kosten im Vergleich zu den Patientinnen und Patienten ohne psychologische Unterstützung. (128)

Dermatologinnen und Dermatologen könnten sich an diesem Beispiel orientieren und mit Hilfe von psychometrischen Diagnosetools wie der HADS die psychische Gesundheit der Patientinnen und Patienten überprüfen. Falls eine psychische Komorbidität vorliegt, könnte der Patientinnen und Patient an eine psychodermatologische Klinik überwiesen oder ein/e Psychiater/in miteinbezogen werden.

Die Zusammenarbeit zwischen Dermatologinnen/Dermatologen, Psychiaterinnen/Psychiatern und Psychologinnen/Psychologen scheint für viele dermatologische Patientinnen und Patienten von Vorteil sein. Das Verständnis für das biopsychosoziale Krankheitsmodell unter Einbeziehung von Allgemeinmedizinerinnen/Allgemeinmedizinern, Psychiaterinnen/Psychiatern, Dermatologinnen/Dermatologen und Psychologinnen/Psychologen sind im Bereich der Psychodermatologie von großer Bedeutung.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Tohid H, Aleem D, Jackson C. Major Depression and Psoriasis: A Psychodermatological Phenomenon. *Skin pharmacology and physiology*. 2016;29(4):220-30.
2. Gupta MA. Psychodermatology. *Psychiatric Times*. 2006;23(14).
3. Jafferany M. Psychodermatology: a guide to understanding common psychocutaneous disorders. Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry. 2007;9(3):203-13.
4. Basavaraj KH, Navya MA, Rashmi R. Relevance of psychiatry in dermatology: Present concepts. *Indian J Psychiatry*. 2010;52(3):270-5.
5. Jafferany M, Franca K. Psychodermatology: Basics Concepts. *Acta dermato-venereologica*. 2016;96(217):35-7.
6. Koo JY, Lee CS. Psychocutaneous medicine: CRC Press; 2003.
7. Möller H, Laux G, Deister A. Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie: Thieme Verlag; 2015.
8. Schneider F, Härter M, Schorr S. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression: Springer-Verlag; 2017.
9. Rothenhäusler H-B, Täschner K-L. Kompendium Praktische Psychiatrie: Springer Verlag; 2013.
10. Rupperecht R, Hampel H. Psychiatrie und Psychotherapie: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2006.
11. Roecklein KA, Rohan KJ. Seasonal affective disorder: an overview and update. *Psychiatry (Edgmont (Pa : Township))*. 2005;2(1):20-6.
12. Musil R, Seemuller F, Meyer S, Spellmann I, Adli M, Bauer M, et al. Subtypes of depression and their overlap in a naturalistic inpatient sample of major depressive disorder. *International journal of methods in psychiatric research*. 2018;27(1).
13. Organization WH. Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization; 2017.
14. Organization WH. The global burden of disease: 2004 update. 2008.
15. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC medicine*. 2011;9:90.
16. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Jama*. 1996;276(4):293-9.
17. Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, et al. Psychische störungen in der allgemeinbevölkerung. *Der Nervenarzt*. 2014;85(1):77-87.
18. Busch M, Maske U, Ryl L, Schlack R, Hapke U. Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2013.
19. Laszewska A, Osterle A, Wancata J, Simon J. Prevalence of mental diseases in Austria : Systematic review of the published evidence. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2018;130(3-4):141-50.
20. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year:

- findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS medicine*. 2013;10(11):e1001547.
21. Hans-Ulrich Wittchen FJ, Michael Klose und Livia Ryl. Heft 51, Depressive Erkrankungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch Institut. 2010:19-22.
  22. Van de Velde S, Bracke P, Levecque K. Gender differences in depression in 23 European countries. *Cross-national variation in the gender gap in depression. Social science & medicine (1982)*. 2010;71(2):305-13.
  23. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*. 2005;62(6):593-602.
  24. Kessler RC, Birnbaum HG, Shahly V, Bromet E, Hwang I, McLaughlin KA, et al. Age differences in the prevalence and co-morbidity of DSM-IV major depressive episodes: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Depression and anxiety*. 2010;27(4):351-64.
  25. Chapman DP, Perry GS, Strine TW. The vital link between chronic disease and depressive disorders. *Preventing chronic disease*. 2005;2(1):A14.
  26. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annual review of public health*. 2013;34:119-38.
  27. Borrell-Carrio F, Suchman AL, Epstein RM. The biopsychosocial model 25 years later: principles, practice, and scientific inquiry. *Annals of family medicine*. 2004;2(6):576-82.
  28. Egger JW. Das biopsychosoziale Krankheitsmodell. *Psychologische Medizin*. 2005;16(2):3-12.
  29. Brakemeier E-L, Normann C, Berger M. Ätiopathogenese der unipolaren Depression. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2008;51(4):379-91.
  30. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *The American journal of psychiatry*. 2000;157(10):1552-62.
  31. Weissman MM, Wickramaratne P, Gameroff MJ, Warner V, Pilowsky D, Kohad RG, et al. Offspring of Depressed Parents: 30 Years Later. *The American journal of psychiatry*. 2016;173(10):1024-32.
  32. Wray NR, Ripke S, Mattheisen M, Trzaskowski M, Byrne EM, Abdellaoui A, et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature Genetics*. 2018;50(5):668-81.
  33. Stoppel C, Biela H, Bogerts B, Northoff G. [Neurobiological basis of depressive disorders]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. 2006;74(12):696-705.
  34. Fakhoury M. New insights into the neurobiological mechanisms of major depressive disorders. *General hospital psychiatry*. 2015;37(2):172-7.
  35. Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, Russell J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *International journal of clinical practice*. 2007;61(12):2030-40.
  36. Sotelo JL, Musselman D, Nemeroff C. The biology of depression in cancer and the relationship between depression and cancer progression. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*. 2014;26(1):16-30.

37. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in immunology*. 2006;27(1):24-31.
38. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *The Lancet*. 2018;392(10161):2299-312.
39. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2008;23(7):571-85.
40. Wittmann M, Schreiber W, Landgrebe M, Hajak G. [Circadian rhythms and depression]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. 2018;86(5):308-18.
41. Martiny K, Refsgaard E, Lund V, Lunde M, Sorensen L, Thougard B, et al. The day-to-day acute effect of wake therapy in patients with major depression using the HAM-D6 as primary outcome measure: results from a randomised controlled trial. *PLoS one*. 2013;8(6):e67264.
42. Markon KE, Krueger RF, Watson D. Delineating the structure of normal and abnormal personality: an integrative hierarchical approach. *Journal of personality and social psychology*. 2005;88(1):139-57.
43. Klein DN, Kotov R, Bufferd SJ. Personality and depression: explanatory models and review of the evidence. *Annual review of clinical psychology*. 2011;7:269-95.
44. Beck AT, Bredemeier K. A unified model of depression: Integrating clinical, cognitive, biological, and evolutionary perspectives. *Clinical Psychological Science*. 2016;4(4):596-619.
45. Reinecker H. *Lehrbuch der Klinischen Psychologie - Modelle psychischer Störungen*;1998.
46. Lewinsohn PM. *A behavioral approach to depression. The psychology of depression: Contemporary theory and research*. Oxford, England: John Wiley & Sons; 1974. p. xvii, 318-xvii, .
47. Wolfersdorf M, Rupprecht U. Depressive Störung-psychopathologische, psychodynamische und therapeutische Aspekte. *PiD-Psychotherapie im Dialog*. 2001;2(04):389-96.
48. Snaith RP, Zigmond A. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). *Handbook of psychiatric measures* Washington, DC: American Psychiatric Association. 2000:547-8.
49. Kroenke K, Spitzer RL. The PHQ-9: a new depression diagnostic and severity measure. *Psychiatric annals*. 2002;32(9):509-15.
50. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*. 1961;4(6):561-71.
51. Hautzinger M, Keller F, Kühner C. BDI-II. *Klinisch-psychiatrische Ratingskalen für das Kindes-und Jugendalter*. 2010;6:75.
52. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1960;23:56-62.
53. Assion HJ, Angst J, Vollmoeller W. *Handbuch bipolare Störungen: Grundlagen - Diagnostik - Therapie*: Kohlhammer; 2006.
54. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *The Journal of investigative dermatology*. 2015;135(4):984-91.
55. Cohen AD, Ofek-Shlomai A, Vardy DA, Weiner Z, Shvartzman P. Depression in dermatological patients identified by the Mini International Neuropsychiatric Interview questionnaire. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;54(1):94-9.

56. Fritsch P, Schwarz T. *Dermatologie Venerologie*: Springer-Verlag; 2018.
57. Lsheelan-Dare R, Henderson M, Cotteril J. Anxiety and depression in patients with chronic urticaria and generalized pruritus. *British journal of dermatology*. 1990;123(6):769-74.
58. Remrod C, Sjostrom K, Svensson A. Pruritus in psoriasis: a study of personality traits, depression and anxiety. *Acta dermato-venereologica*. 2015;95(4):439-43.
59. Magin P, Heading G, Adams J, Pond D. Sex and the skin: a qualitative study of patients with acne, psoriasis and atopic eczema. *Psychology, health & medicine*. 2010;15(4):454-62.
60. Picardi A, Abeni D, Melchi CF, Puddu P, Pasquini P. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. *The British journal of dermatology*. 2000;143(5):983-91.
61. Hänel K, Cornelissen C, Lüscher B, Baron J. Cytokines and the skin barrier. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(4):6720-45.
62. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry*. 2010;67(5):446-57.
63. Farzanfar D, Dowlati Y, French LE, Lowes MA, Alavi A. Inflammation: A Contributor to Depressive Comorbidity in Inflammatory Skin Disease. *Skin pharmacology and physiology*. 2018;31(5):246-51.
64. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs*. 2005;19(2):105-23.
65. O'Connor JC, Lawson MA, Andre C, Moreau M, Lestage J, Castanon N, et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Molecular psychiatry*. 2009;14(5):511-22.
66. Zbytek B, Mysliwski A, Slominski A, Wortsman J, Wei ET, Mysliwska J. Corticotropin-releasing hormone affects cytokine production in human HaCaT keratinocytes. *Life Sciences*. 2002;70(9):1013-21.
67. Cohen BE, Martires KJ, Ho RS. Psoriasis and the Risk of Depression in the US Population: National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2012Psoriasis and the Risk of Depression in the US PopulationPsoriasis and the Risk of Depression in the US Population. *JAMA Dermatology*. 2016;152(1):73-9.
68. Modalsli EH, Asvold BO, Snekvik I, Romundstad PR, Naldi L, Saunes M. The association between the clinical diversity of psoriasis and depressive symptoms: the HUNT Study, Norway. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2017;31(12):2062-8.
69. Menegon DB, Pereira AG, Camerin AC, Cestari T. Psoriasis and comorbidities in a southern Brazilian population: a case-control study. *International journal of dermatology*. 2014;53(11):e518-25.
70. Feldman SR, Zhao Y, Shi L, Tran MH. Economic and Comorbidity Burden Among Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2015;21(10):874-88.
71. Schmitt J, Ford DE. Psoriasis is independently associated with psychiatric morbidity and adverse cardiovascular risk factors, but not with cardiovascular events in a population-based sample. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2010;24(8):885-92.

72. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Archives of dermatology*. 2010;146(8):891-5.
73. Dommasch ED, Li T, Okereke OI, Li Y, Qureshi AA, Cho E. Risk of depression in women with psoriasis: a cohort study. *The British journal of dermatology*. 2015;173(4):975-80.
74. Tsai TF, Wang TS, Hung ST, Tsai PI, Schenkel B, Zhang M, et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *Journal of dermatological science*. 2011;63(1):40-6.
75. Jensen P, Ahlehoff O, Egeberg A, Gislason G, Hansen PR, Skov L. Psoriasis and New-onset Depression: A Danish Nationwide Cohort Study. *Acta dermato-venereologica*. 2016;96(1):39-42.
76. Connor CJ, Liu V, Fiedorowicz JG. Exploring the Physiological Link between Psoriasis and Mood Disorders. *Dermatology Research and Practice*. 2015;2015:11.
77. Dieris-Hirche J, Gieler U, Petrak F, Milch W, Te Wildt B, Dieris B, et al. Suicidal Ideation in Adult Patients with Atopic Dermatitis: A German Cross-sectional Study. *Acta dermato-venereologica*. 2017;97(10):1189-95.
78. Eckert L, Gupta S, Amand C, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand JM. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life and productivity in adults in the United States: An analysis using the National Health and Wellness Survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(2):274-9.e3.
79. Yu SH, Silverberg JI. Association between Atopic Dermatitis and Depression in US Adults. *The Journal of investigative dermatology*. 2015;135(12):3183-6.
80. Egeberg A, Andersen YM, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Prevalence of comorbidity and associated risk factors in adults with atopic dermatitis. *Allergy*. 2017;72(5):783-91.
81. Choi HM, Kim D, Lee W, Kim H. Estimating causal associations of atopic dermatitis with depression using the propensity score method: an analysis of Korea Community Health Survey data, 2010-2013. *Epidemiology and health*. 2018;40:e2018059.
82. Lee SH, Lee SH, Lee SY, Lee B, Lee SH, Park YL. Psychological Health Status and Health-related Quality of Life in Adults with Atopic Dermatitis: A Nationwide Cross-sectional Study in South Korea. *Acta dermato-venereologica*. 2018;98(1):89-97.
83. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;131(2):428-33.
84. Wei HT, Lan WH, Hsu JW, Huang KL, Su TP, Li CT, et al. Risk of developing major depression and bipolar disorder among adolescents with atopic diseases: A nationwide longitudinal study in Taiwan. *Journal of affective disorders*. 2016;203:221-6.
85. Garg A, Chren M-M, Sands LP, Matsui MS, Marenus KD, Feingold KR, et al. Psychological Stress Perturbs Epidermal Permeability Barrier Homeostasis: Implications for the Pathogenesis of Stress-Associated Skin Disorders. *JAMA Dermatology*. 2001;137(1):53-9.
86. Mendelson MH, Bernstein JA, Gabriel S, Balp M-M, Tian H, Vietri J, et al. Patient-reported impact of chronic urticaria compared with psoriasis in the United States. *Journal of Dermatological Treatment*. 2017;28(3):229-36.

87. Balp MM, Khalil S, Tian H, Gabriel S, Vietri J, Zuberbier T. Burden of chronic urticaria relative to psoriasis in five European countries. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2018;32(2):282-90.
88. Staubach P, Dechene M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, et al. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta dermato-venereologica*. 2011;91(5):557-61.
89. Ozkan M, Oflaz SB, Kocaman N, Ozseker F, Gelincik A, Buyukozturk S, et al. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2007;99(1):29-33.
90. Tat TS. Higher Levels of Depression and Anxiety in Patients with Chronic Urticaria. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2019;25:115-20.
91. Baghestani S, Zare S, Seddigh SH. Severity of Depression and Anxiety in Patients with Alopecia Areata in Bandar Abbas, Iran. *Dermatology reports*. 2015;7(3):6063.
92. Alfani S, Antinone V, Mozzetta A, Di Pietro C, Mazzanti C, Stella P, et al. Psychological status of patients with alopecia areata. *Acta dermato-venereologica*. 2012;92(3):304-6.
93. Chu SY, Chen YJ, Tseng WC, Lin MW, Chen TJ, Hwang CY, et al. Psychiatric comorbidities in patients with alopecia areata in Taiwan: a case-control study. *The British journal of dermatology*. 2012;166(3):525-31.
94. Karia SB, De Sousa A, Shah N, Sonavane S, Bharati A. Psychiatric morbidity and quality of life in skin diseases: A comparison of alopecia areata and psoriasis. *Industrial psychiatry journal*. 2015;24(2):125-8.
95. Sellami R, Masmoudi J, Ouali U, Mnif L, Amouri M, Turki H, et al. The relationship between alopecia areata and alexithymia, anxiety and depression: a case-control study. *Indian journal of dermatology*. 2014;59(4):421.
96. Vallerand IA, Lewinson RT, Parsons LM, Hardin J, Haber RM, Lowerison MW, et al. Assessment of a Bidirectional Association Between Major Depressive Disorder and Alopecia Areata. *JAMA Dermatol*. 2019.
97. Bain KA, McDonald E, Moffat F, Tutino M, Castelino M, Barton A, et al. Alopecia areata is characterised by dysregulation in systemic type 17 and type 2 cytokines, which may contribute to disease-associated psychological morbidity. *The British journal of dermatology*. 2019.
98. Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*: Springer Verlag; 2018.
99. Chan MF, Thng TG, Aw CW, Goh BK, Lee SM, Chua TL. Investigating factors associated with quality of life of vitiligo patients in Singapore. *International journal of nursing practice*. 2013;19 Suppl 3:3-10.
100. Choi S, Kim DY, Whang SH, Lee JH, Hann SK, Shin YJ. Quality of life and psychological adaptation of Korean adolescents with vitiligo. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2010;24(5):524-9.
101. Kruger C, Schallreuter KU. Stigmatisation, Avoidance Behaviour and Difficulties in Coping are Common Among Adult Patients with Vitiligo. *Acta dermato-venereologica*. 2015;95(5):553-8.

102. Sangma LN, Nath J, Bhagabati D. Quality of life and psychological morbidity in vitiligo patients: a study in a teaching hospital from north-East India. *Indian journal of dermatology*. 2015;60(2):142-6.
103. Saleki M, Yazdanfar A. Prevalence and Frequency in Patients with Vitiligo. *International journal of current microbiology and applied sciences*. 2015;4(3):437-45.
104. Sawant NS, Vanjari NA, Khopkar U. Gender Differences in Depression, Coping, Stigma, and Quality of Life in Patients of Vitiligo. *Dermatol Res Pract*. 2019;2019:6879412.
105. Parsad D, Dogra S, Kanwar AJ. Quality of life in patients with vitiligo. *Health and quality of life outcomes*. 2003;1:58.
106. Vallerand IA, Lewinson RT, Parsons LM, Hardin J, Haber RM, Lowerison MW, et al. Vitiligo and major depressive disorder: A bidirectional population-based cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(5):1371-9.
107. Awad SM, Morsy H, Sayed AA, Mohamed NA, Ezzat GM, Noaman MM. Oxidative stress and psychiatric morbidity in patients with facial acne. *Journal of cosmetic dermatology*. 2018;17(2):203-8.
108. Bondade S, Hosthota A, Basavaraju V. Stressful life events and psychiatric comorbidity in acne-a case control study. *Asia-Pacific psychiatry : official journal of the Pacific Rim College of Psychiatrists*. 2019;11(1):e12340.
109. Vallerand IA, Lewinson RT, Parsons LM, Lowerison MW, Frolkis AD, Kaplan GG, et al. Risk of depression among patients with acne in the U.K.: a population-based cohort study. *The British journal of dermatology*. 2018;178(3):e194-e5.
110. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Patients with Rosacea Have Increased Risk of Depression and Anxiety Disorders: A Danish Nationwide Cohort Study. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2016;232(2):208-13.
111. Hesselvig JH, Egeberg A, Kofoed K, Gislason G, Dreyer L. Increased risk of depression in patients with cutaneous lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus: a Danish nationwide cohort study. *The British journal of dermatology*. 2018;179(5):1095-101.
112. Huffman JC, Celano CM, Beach SR, Motiwala SR, Januzzi JL. Depression and cardiac disease: epidemiology, mechanisms, and diagnosis. *Cardiovascular psychiatry and neurology*. 2013;2013:695925.
113. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes care*. 2001;24(6):1069-78.
114. Kotara S, Magid M, Burrows M. Psychopharmacology in Psychodermatology. *Practical Psychodermatology 2014*. p. 19-32.
115. Eskeland S, Halvorsen JA, Tanum L. Antidepressants have Anti-inflammatory Effects that may be Relevant to Dermatology: A Systematic Review. *Acta dermato-venereologica*. 2017;97(8):897-905.
116. Kenna HA, Poon AW, de los Angeles CP, Koran LM. Psychiatric complications of treatment with corticosteroids: review with case report. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2011;65(6):549-60.
117. Azoulay L, Blais L, Koren G, LeLorier J, Berard A. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2008;69(4):526-32.

118. D'Erme AM, Pinelli S, Cossidente A, Campolmi E, Lotti T, Gola M. Association between isotretinoin and mood changes: myth or reality? An updated overview. *International journal of dermatology*. 2013;52(4):499-500.
119. Strober B, Gooderham M, de Jong E, Kimball AB, Langley RG, Lakdawala N, et al. Depressive symptoms, depression, and the effect of biologic therapy among patients in Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018;78(1):70-80.
120. Meister R, Jansen A, Berger M, Baumeister H, Bschor T, Harfst T, et al. Psychotherapie depressiver Störungen. *Der Nervenarzt*. 2018;89(3):241-51.
121. Berger M, Hecht H. *Psychische Erkrankungen*: Elsevier; 2015.
122. Schut C, Mollanazar NK, Kupfer J, Gieler U, Yosipovitch G. Psychological Interventions in the Treatment of Chronic Itch. *Acta dermato-venereologica*. 2016;96(2):157-61.
123. Fortune DG, Richards HL, Kirby B, Bowcock S, Main CJ, Griffiths CE. A cognitive-behavioural symptom management programme as an adjunct in psoriasis therapy. *The British journal of dermatology*. 2002;146(3):458-65.
124. Willemsen R, Haentjens P, Roseeuw D, Vanderlinden J. Hypnosis in refractory alopecia areata significantly improves depression, anxiety, and life quality but not hair regrowth. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;62(3):517-8.
125. Härter M, Baumeister H. Ätiologie psychischer Störungen bei chronischen körperlichen Erkrankungen. *Psychische Störungen bei körperlichen Erkrankungen*: Springer; 2007. p. 1-13.
126. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural plasticity*. 2017;2017:9724371.
127. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Deutsches Arzteblatt international*. 2015;112(25):423-32.
128. Shah RB. Impact of collaboration between psychologists and dermatologists: UK hospital system example. *International Journal of Women's Dermatology*. 2018;4(1):8-11.

